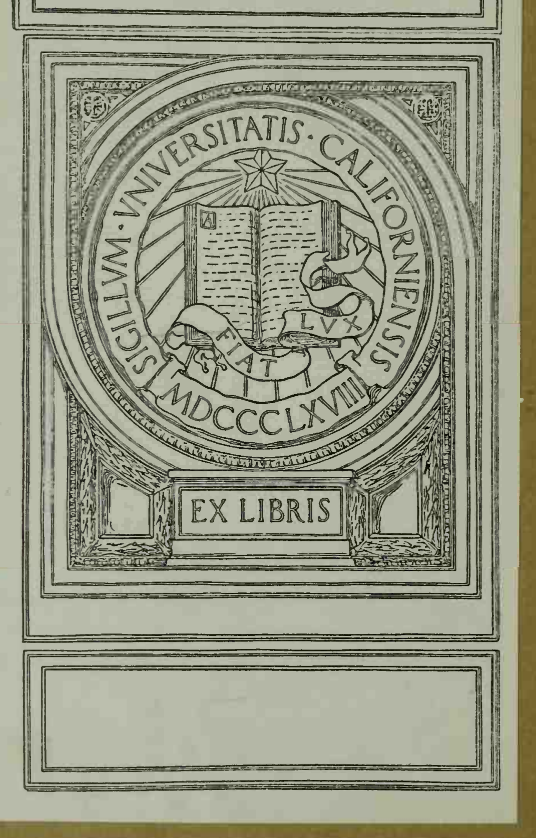
A. CALMETTE

LA VACCINATION PRÉVENTIVE CONTRE LA TUBERCULOSE PAR LE "BCG"



MASSON
ET Cie

Truman Squire Potter M.D.



LA VACCINATION PRÉVENTIVE

CONTRE

LA TUBERCULOSE

PAR LE "BCG"

DU MÊME AUTEUR

L'Infection bacillaire et la Tuberculose chez l'homme et chez les animaux. — 2e édition, Paris, 1922, 1 vol. grand in-8° de 644 pages, avec 30 figures dans le texte et 25 planches modèles hors-texte en couleurs . . . . *Epuisé*

Manuel technique de Microbiologie et Sérologie, par le professeur A. Calmette et MM. L. Nègre et A. Boquet, de l'Institut Pasteur. — 2e édition, Paris, 1926, 1 vol. de 640 pages, avec figures, tableaux et planches hors-texte, broché. . . . . **42** fr., cartonné toile. **48** fr.

Les Venins. — *Les animaux venimeux et la Sérothérapie antivenimeuse.* — Paris, 1907, 1 vol. in-8°, avec 125 figures, relié toile . . . . . . **40** fr.

L'Ankylostomiase, maladie sociale (*Anémie des mineurs*); biologie, clinique, traitement, prophylaxie, par A. Calmette et M. Breton. — Paris, 1905, 1 vol. in-8°, avec figures dans le texte . . . . **10** fr.

A. CALMETTE
Sous-Directeur de l'Institut Pasteur

LA VACCINATION PRÉVENTIVE
CONTRE
LA TUBERCULOSE
PAR LE "BCG"

AVEC LA COLLABORATION DE

C. GUÉRIN, A. BOQUET et L. NÈGRE

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VIe)
1927

LA VACCINATION PRÉVENTIVE
CONTRE
LA TUBERCULOSE
PAR LE "BCG"

INTRODUCTION

La tuberculose est, de toutes les maladies humaines, la plus meurtrière puisque, dans l'ensemble des peuples civilisés, elle est responsable d'environ *un cinquième des décès,* et que ceux-ci portent presque exclusivement sur les jeunes enfants, sur les adolescents et sur les adultes âgés de moins de quarante ans. Il ne faut donc pas s'étonner de ce qu'après les travaux de Pasteur, de Villemin et de Robert Koch, les microbiologistes aient multiplié leurs recherches tendant à la découverte de quelque méthode efficace de traitement ou de vaccination préventive.

Ils se sont d'abord efforcés d'appliquer à l'infection tuberculeuse les procédés pastoriens d'atténuation des virus, ou d'obtenir l'immunisation au moyen des produits sécrétés par le bacille dans les milieux artificiels de culture, en s'inspirant de ce qui avait été si heureusement réalisé par Behring, puis par Roux, pour le traitement et pour la prévention de la diphtérie ou du tétanos. Mais tous les essais faits en utilisant soit les bacilles tués ou modifiés par la chaleur ou par diverses substances chimiques, soit les extraits bacillaires ou les tuberculines, ont échoué. Nous

en voyons actuellement la raison dans ce fait, — déjà reconnu probable dès 1886 par les observations cliniques du professeur Marfan, et qui fut nettement mis en lumière par les recherches expérimentales récentes, — que l'immunité antituberculeuse diffère dans son essence de l'immunité contre la plupart des autres maladies microbiennes.

Pour celles de ces dernières qui nous sont le mieux connues, la fièvre charbonneuse du bétail qu'a si bien étudiée Pasteur par exemple, la diphtérie, le tétanos, la fièvre typhoïde, les paratyphoïdes, la dysenterie bacillaire, le choléra, la peste et beaucoup d'autres, l'état réfractaire, chez les sujets sensibles, résulte soit de la maladie elle-même, spontanément guérie, soit d'une imprégnation artificielle de l'organisme par le microbe spécifique ou par les toxines qui en dérivent.

Dans la tuberculose, comme dans la syphilis, comme aussi dans quelques maladies dues à des protozoaires, telles que les piroplasmoses bovines, *l'immunité, traduite par la résistance aux réinfections, ne se manifeste qu'autant que l'organisme héberge déjà quelques éléments du parasite,* à la condition expresse que ces éléments soient *vivants,* en assez petit nombre et assez peu virulents pour ne pas déterminer par leur seule présence, — ou par leur multiplication assez rapide pour que les défenses naturelles de l'organisme ne puissent plus s'exercer utilement, — des troubles fonctionnels ou des lésions graves, incompatibles avec la vie.

Un sujet dont les organes lymphatiques, — car la tuberculose est essentiellement une maladie de ces organes, — sont parasités par quelques bacilles peu virulents ou peu nombreux, se trouve ainsi *prémuni* contre les réinfections virulentes auxquelles il serait ultérieurement exposé, et cet état de *prémunition* ou, si l'on préfère, de *résistance aux réinfections,* persiste aussi longtemps que les bacilles protecteurs, ou les substances défensives que les cellules de l'organisme ont élaborées à leur contact, ne sont ni éliminés, ni détruits par les processus phagocytaires. Lorsque leur

élimination ou leur destruction s'est accomplie, ce qui arrive quelquefois à la longue, le sujet redevient apte à contracter, à la suite d'une infection accidentelle virulente, une tuberculose évolutive, mortelle à plus ou moins brève échéance.

Ainsi que nous l'avons établi expérimentalement pour la première fois avec C. Guérin dès 1906 (1), l'immunité anti-tuberculeuse est donc liée, au moins dans sa première phase, à la présence de quelques bacilles *vivants,* mais *peu virulents,* dans l'organisme, c'est-à-dire à la préexistence d'une infection légère, bénigne, compatible avec la plus parfaite santé et qui ne se manifeste — très irrégulièrement d'ailleurs — par aucun autre signe clinique que la sensibilité à la tuberculine.

Le large emploi qui, depuis 1908, a été fait de cette substance pour démasquer les *tuberculoses occultes* ou *latentes,* surtout chez les jeunes enfants, nous a fourni d'abondantes preuves de l'extrême diffusion de l'infection bacillaire à travers le monde et de la précocité de cette infection *dès la première enfance,* surtout dans les familles de tuberculeux semeurs de germes. C'est ainsi que J. Parisot (de Nancy) a récemment montré que, dans les *foyers familiaux infectés, 40 % des enfants âgés de moins de deux ans qui ont survécu, et 90 % de ceux âgés de quatre à dix ans, réagissent à la tuberculine, tandis que, dans les milieux non infectés, la proportion des réagissants est nulle de la naissance à deux ans, et de 31 % à dix ans.*

Cette infection bacillaire précoce, si souvent mortelle, du nourrisson élevé par une mère tuberculeuse ou dans un foyer contaminé, s'effectue par l'absorption presque quotidienne *par les muqueuses — le plus souvent par la muqueuse digestive* — d'un nombre plus ou moins grand de bacilles dont la virulence est d'autant plus considérable qu'ils émanent d'un malade porteur de lésions évolutives ou excréteur d'une grande quantité de germes microbiens.

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur,* XX, mai et août 1906.

Or, cette absorption par les voies digestives est extrêmement facilitée dans le très jeune âge par ce fait que la muqueuse intestinale du nourrison, surtout dans les premières semaines de la vie, se laisse pénétrer, comme l'ont démontré depuis longtemps les expériences de Disse, puis celles d'Ehrlich, non seulement par une foule de microbes, mais même par lés substances albuminoïdes et par les antitoxines.

On verra, dans les pages qui suivent, que *la méthode de vaccination par le BCG* utilise précisément ce phénomène pour provoquer *l'imprégnation du système lymphatique du nouveau-né, dès après sa naissance, par un bacille vivant,* mais *privé de virulence* et incapable de produire de vraies lésions tuberculeuses réinoculables en séries.

Les réactions tuberculiniques nous ont encore enseigné qu'aujourd'hui, *dans tous les pays d'ancienne civilisation, presque aucun sujet ne parvient à l'âge adulte en ayant échappé à l'infection bacillaire.* Or, parmi les si nombreux individus que les réactions tuberculiniques nous obligent à considérer comme parasités par le bacille, il n'en est environ qu'*un sur cinq* chez qui l'infection tuberculeuse détermine une maladie mortelle. Les quatre autres restent parfaitement indemnes et manifestent une résistance évidente aux réinfections auxquelles ils sont ou ont été exposés, surtout lorsqu'ils cohabitent avec des malades tuberculeux semeurs de bacilles.

Les observations faites en médecine vétérinaire et l'expérimentation montrent qu'il en est également ainsi chez les animaux sensibles à l'infection tuberculeuse.

Il apparaît donc évident que, si l'on veut provoquer, chez les sujets indemnes, cet état particulier de résistance aux réinfections qui caractérise l'immunité antituberculeuse, il faut *dès leur plus jeune âge,* voire *dès après la naissance,* peupler leurs organes lymphatiques de quelques bacilles aussi peu offensifs que possible, et *vivants,* — les bacilles morts et les extraits bacillaires ne possèdant aucun pouvoir de protection, — et il semble bien que ce

soit là l'obstacle difficile à vaincre auquel se sont heurtés tant d'expérimentateurs.

Avant d'exposer nos recherches et d'en relater plus explicitement la genèse, nous croyons devoir rappeler les nombreuses tentatives qui ont été effectuées depuis un quart de siècle et dont la plupart sont contemporaines de celles, qu'avec la collaboration de C. Guérin, nous avions entreprises dès 1903.

PREMIÈRE PARTIE

BREF EXPOSÉ DES DIVERSES TENTATIVES DE VACCINATION ANTITUBERCULEUSE EFFECTUÉES DEPUIS LA DÉCOUVERTE DU BACILLE DE KOCH

I

ESSAIS DE VACCINATION PAR LES TUBERCULINES ET PAR LES EXTRAITS BACILLAIRES

Lorsqu'on concentre par évaporation au bain-marie, aux environs de 100° ou par le vide, jusqu'à réduction au dixième de leur volume primitif, des cultures de bacilles tuberculeux en bouillon de viande peptoné, glycériné à 5 %, et qu'on en sépare ensuite les corps microbiens par filtration, on obtient un liquide brun foncé, sirupeux, qui est la *tuberculine brute* (vieille tuberculine de Robert Koch). Cette substance, fort complexe, renferme à la fois les matières protéiques du bouillon de viande et de la peptone, leurs sels et les produits d'excrétion ou d'extraction des bacilles. Lorsqu'on l'introduit par injection sous-cutanée dans l'organisme d'un sujet ou d'un animal *sain,* à la dose de quelques milligrammes, elle est parfaitement tolérée. Elle ne détermine aucune réaction générale thermique, aucun accident d'intoxication, ni aucun phénomène inflammatoire au lieu d'inoculation.

Par contre, elle manifeste une extrême toxicité à des doses infiniment moindres, au centième, au millième et même au dix-millième de milligramme, pour la plupart des sujets ou des animaux *déjà infectés de tuberculose,* et *pour ceux-là seulement.*

Il est évident qu'elle doit cette propriété spécifique à certains poisons dont la constitution chimique nous échappe, parce qu'il n'a pas été possible, jusqu'à présent, de les isoler de leur excipient, mais qui paraissent liés à des *lipoïdes* et à des *protéines*.

Dès qu'on a pu les obtenir, on a, naturellement, cherché à les utiliser soit pour immuniser *activement* contre l'infection tuberculeuse, soit pour tenter de préparer des sérums susceptibles d'être employés dans le traitement des diverses tuberculoses.

Les essais entrepris par de nombreux expérimentateurs en vue de réaliser l'immunisation active de sujets ou d'animaux *sains* avec diverses tuberculines brutes, ou plus ou moins purifiées, ont été fort décevants.

Dans un mémoire qu'en collaboration avec C. Guérin nous avons publié en avril 1914 (1) nous avons relaté les deux expériences suivantes, particulièrement démonstratives à cet égard :

Une première génisse, reconnue indemne par une tuberculination préalable, reçoit dans la veine jugulaire, à dix jours d'intervalle, deux inoculations de 10 centimètres cubes de tuberculine brute de Koch. Ces inoculations sont bien tolérées. Trente jours plus tard, on l'éprouve par injection intraveineuse de 3 milligrammes de tuberculose bovine virulente, dose mortelle en vingt-huit à trente-cinq jours environ pour les témoins. Pendant les semaines qui suivent, la température est irrégulière, avec des poussées allant à 40°. L'animal maigrit ; son état général devient mauvais. On l'abat *in extremis* le cinquante-huitième jour après l'épreuve. Ses poumons sont trouvés farcis de tubercules, les uns translucides, la plupart caséeux. Les ganglions bronchiques et médiastinaux, ainsi que le foie, sont également tuberculeux. Cette génisse a donc fait une *tuberculose aiguë à marche rapide*.

Un second bovin, de même âge, a reçu préventivement,

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1914, *28*, p. 329.

dans les mêmes conditions, par voie intraveineuse, d'abord 0 gr. 20, puis, dix jours après, 0 gr. 50 de tuberculine purifiée par précipitation à l'alcool. L'inoculation d'épreuve fut également faite, trente jours plus tard, avec 3 milligrammes de la même culture virulente. L'animal succomba le cinquante-septième jour, avec des lésions aussi étendues que celles du précédent.

F. Klopstock (1) a fait des observations identiques chez le cobaye. Il a essayé d'immuniser cet animal par des injections de tuberculine à doses progressivement croissantes pendant de longs mois. Les cobayes ainsi préparés succombèrent à l'infection d'épreuve, sans qu'au cours de la tuberculose et à l'autopsie on découvrît de différences avec les animaux témoins.

Beaucoup d'autres expérimentateurs, en particulier S. Arloing et L. Guinard en France, Trudeau et L. Brown aux Etats-Unis, B. Möllers et Aineman en Allemagne, ont dû se convaincre que les tuberculines brutes, ou purifiées, injectées même à hautes doses longtemps répétées, n'entraînent aucun processus d'immunisation chez les animaux sains. On ne peut donc songer à les utiliser que pour faire acquérir aux sujets *déjà infectés* — et seulement dans des conditions particulières que la clinique permet de préciser (tuberculoses non évolutives) — une résistance plus grande à l'intoxication par ces poisons. C'est là expressément le but de la *tuberculinothérapie*.

Les extraits préparés dans le but d'isoler les lipoïdes que renferment en assez grande abondance les bacilles tuberculeux, — *l'extrait méthylique* de L. Nègre et A. Boquet (2) par exemple, — lorsqu'on les injecte à fortes doses aux animaux sains, provoquent l'apparition, dans le sérum de ceux-ci, de sensibilisatrices spécifiques que la réaction de fixation de Bordet-Gengou met en évidence, mais qui ne protègent pas contre les effets d'une inoculation virulente

---

(1) *Zeitsch. f. exp. Path. und Therapie*, 1913, *13*, p. 56.
(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1921, *35*, p. 300, et 1925, *39*, p. 101.

d'épreuve. Cependant, ces extraits paraissent exercer une action nettement favorable sur certaines formes d'infection tuberculeuse, principalement sur les tuberculoses cutanées et ganglionnaires, et leur emploi, de plus en plus répandu par les phtisiologues, sert aujourd'hui de base à l'*antigénothérapie* (1).

---

(1) Voir *Antigénothérapie de la Tuberculose,* par L. Nègre et A. Boquet, Masson et Cie, éditeurs, 1927.

II

ESSAIS DE VACCINATION PAR LES BACILLES TUÉS ET PAR DIVERS AGENTS PHYSIQUES OU CHIMIQUES

A. — *BACILLES TUÉS PAR CHAUFFAGE*

En répétant tous les dix à douze jours l'injection de très petites doses de bacilles tuberculeux tués par l'ébullition, I. STRAUS croyait être arrivé à obtenir, chez les lapins, une certaine accoutumance. TRUDEAU d'abord, en Amérique, puis en France DEMBINSKI (1), ont repris l'étude de cette question. Après avoir observé qu'un lapin sain succombe le plus souvent en vingt-quatre à quarante-huit heures, et au plus tard en vingt-huit jours, à l'inoculation intracérébrale de 2 milligrammes de poudre de bacilles stérilisés, DEMBINSKI a préparé plusieurs animaux par des injections intraveineuses de sept doses croissantes, injectées tous les dix jours : 0 gr. 00001, 0 gr. 00002, 0 gr. 00005, 0 gr. 0001, 0 gr. 0002, 0 gr. 0005 et 0 gr. 001 milligramme.

Ces animaux ont tous reçu ensuite 2 milligrammes par voie intracérébrale. Ils ont résisté après avoir maigri, mais

(1) *Soc. de Biologie,* 1903, *55,* p. 1409.

la plupart d'entre eux ont fait des abcès caséeux dans le cerveau et sur les méninges. Leur résistance se montre donc très limitée.

Les tentatives effectuées dans le même sens par d'autres expérimentateurs sur les rongeurs de laboratoire n'ont pas été plus heureuses. Les injections répétées de bacilles tués par chauffage à 100° déterminent toujours la formation d'abcès de plus en plus volumineux ou, si elles sont faites dans le péritoine, d'accidents péritonéaux qui finissent par être mortels. A. Borrel l'a démontré pour le lapin. En collaboration avec Maurice Breton (1), nous avons pu, il est vrai, faire tolérer à de *jeunes* cobayes l'ingestion de doses de bacilles mortelles pour les témoins en trente-cinq à quatre-vingts jours (5 milligr.), en leur faisant absorber à deux reprises, à quarante-cinq jours d'intervalle, 2 centigrammes de bacilles chauffés à 100°. L'épreuve d'ingestion virulente avait lieu quarante-cinq jours après la seconde ingestion vaccinante. Toutefois l'immunité ainsi réalisée n'est que très relative et peu durable, car les animaux finissent tous par succomber au bout de cinq à six mois, avec des lésions pleurales, hépatiques et parfois pulmonaires.

Chez les bovidés, les bacilles tués par la chaleur, injectés par voie intraveineuse, ne parviennent pas non plus à créer un état de résistance durable, même si l'on prend soin de n'altérer que le moins possible le protoplasma bacillaire en ne chauffant qu'à 65°. L'expérience suivante, que nous avons faite avec C. Guérin (2), en fournit la preuve :

Une génisse bretonne, âgée de huit mois, reçoit dans les veines 20 milligrammes de bacilles bovins lavés, puis chauffés trente minutes à 60° au bain-marie. Trente jours après, l'animal est éprouvé par l'inoculation intraveineuse de 3 milligrammes de bacilles vivants, dose constamment mortelle en vingt-cinq à trente-cinq jours pour les témoins.

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur,* 1907, *21,* p. 401.
(2) *Ibid.,* 1914, *28,* p. 329.

Après une courte période de forte fièvre, l'état général reste apparemment satisfaisant. Tuberculinée quatre-vingt-dix jours après l'épreuve, la génisse réagit violemment (2°3). Elle est abattue le jour même. Dans le poumon droit, on trouve sept tubercules caséeux de la grosseur d'un grain de millet et, dans le poumon gauche, quatre autres tubercules, dont un de la grosseur d'un grain de chènevis, également caséeux. Les ganglions bronchiques et médiastinaux contenaient aussi de nombreux petits nodules caséifiés.

L'injection préalable de bacilles chauffés avait donc simplement modifié l'allure de l'infection tuberculeuse qui, au lieu d'évoluer vers la granulie aiguë rapidement mortelle, était devenue une tuberculose chronique à marche lente.

Nous avons obtenu des résultats encore plus défavorables chez d'autres bovidés en substituant, aux bacilles tués par chauffage, des bacilles de même origine tués par simple vieillissement de la culture.

Les expériences publiées en 1908 par Theobald Smith (1) et celles effectuées en 1913 par Rothe et Birnbaum (2) avaient conduit ces auteurs aux mêmes conclusions.

Et, plus récemment, A. Boquet et L. Nègre (3) ont montré que, chez le lapin, les bacilles morts ne déterminent qu'une sensibilité générale à la tuberculine, de brève durée. Cette sensibilité décroît régulièrement à partir du trentième jour après l'injection intraveineuse de 20 milligrammes de bacilles bovins stérilisés à 120°, et elle disparaît vers le quatre-vingt-dixième jour. Petroff (4) a fait des expériences analogues et dit être arrivé, par injections intrapéritonéales, à développer chez les animaux un état d'immunité appréciable.

---

(1) *Journ. of Med. Research*, 1908, *18*, fasc. 3.
(2) *Veroffentlichungen der Robert Koch Stiftung*, 1913, *8-9*, p. 138.
(3) *Soc. de Biologie*, 1923, *88*, p. 1013.
(4) *Amer. Rev. of. Tuberc.*, 1923, *7*, 412.

Lœffler et Matsda (1) croient cependant avoir réalisé, au moins partiellement, l'immunité antituberculeuse au moyen de bacilles d'abord desséchés à froid, puis chauffés à 70° pendant neuf à quinze jours. La faculté de résorption des corps microbiens dans l'organisme animal serait considérablement accrue par ce chauffage prolongé *à sec*. Les chiens, qui sont plus sensibles au bacille de type humain qu'à celui de type bovin, pourraient être immunisés si on leur injectait dans les veines, ou dans le péritoine, des bacilles ainsi tués par la chaleur sèche, puis des doses croissantes de bacilles bovins, jusqu'à 100 milligrammes. Ils supporteraient alors l'injection de 250 à 300 milligrammes de bacilles humains dans les veines ou dans le péritoine.

Maragliano a essayé, dès 1903 (2), d'introduire, pour la prévention de la tuberculose humaine, un procédé de vaccination basé sur l'emploi des bacilles stérilisés par chauffage. Il consiste à insérer, dans une scarification faite au bras, comme pour la vaccination antivariolique, une parcelle d'émulsion bacillaire concentrée et glycérinée. L'éminent clinicien gênois a ainsi inoculé un grand nombre de sujets de tous âges, mais aucune statistique comparative et aucune expérimentation sur les animaux sensibles ne permet jusqu'à présent d'attribuer à cette méthode une efficacité qui, d'après ce qui vient d'être dit ci-dessus, ne peut qu'être fort douteuse.

On peut en dire autant du procédé préconisé depuis 1922 en Angleterre par Nathan Raw (3), de Liverpool, et qui consiste à injecter préventivement aux jeunes bovins deux doses de 25 milligrammes de bacilles humains tués par chauffage, et aux enfants deux doses de 1 à 6 milligrammes de bacilles bovins, également tués par chauffage. Récemment Langer (4), en Allemagne, a tenté, lui aussi, de vac-

(1) *Deutsch. med. Woch.*, 1913, *39*, p. 1025.
(2) *Congrès de médecine interne de Padoue*, 1903.
(3) *Practitioner*, 1922, avril ; *Britsh. Med. Journ.* 1925, avril, p. 741.
(4) *Deutsch. med. Woch.*, 1925, *51*, 513.

ciner des enfants en leur inoculant à trois reprises, sous la peau du bras, des bacilles morts.

Notre opinion est partagée par P. Uhlenhuth (1) qui, récemment, a fait de nombreuses expériences en injectant de grosses doses de bacilles tués à 100° par la vapeur fluente, ou chauffés à sec pendant trente minutes à 150°. Il arrive à cette conclusion *qu'il n'est pas possible de produire l'immunité avec les bacilles morts.*

B. — *BACILLES TUÉS OU MODIFIÉS PAR DIVERS AUTRES AGENTS PHYSIQUES OU CHIMIQUES*

Au lieu de s'adresser au chauffage, dont les effets sur le protoplasma vivant sont toujours plus ou moins brutaux, plusieurs expérimentateurs ont essayé de détruire ou d'atténuer la virulence des bacilles tuberculeux par divers agents physiques ou chimiques. C'est ainsi que Di Donna a cherché à utiliser comme vaccins des bacilles tués par l'insolation ; Victor et Mme Henry des bacilles tués par les rayons ultra-violets. H. Schrotter s'est servi dans le même but de l'émanation du radium.

On avait aussi fondé quelques espoirs sur l'emploi de diastases étrangères à l'organisme animal ou des ferments cellulaires normaux. C'est ainsi que Lœffler a étudié les effets de la papaïne ou des pepsines végétales, telles que le suc de *Drosera (Carnevorin)* sur les bacilles tuberculeux ; Livierato, J. Bartel, puis Fontès, l'action des protéases et des lipases produites par les lymphocytes des ganglions ou de la rate, et auxquelles ils ont attribué des propriétés modificatrices (dans le sens de l'atténuation de la virulence) telles que des bacilles virulents, maintenus longtemps au contact du suc de ganglions lymphatiques *in*

(1) *Deutsch. med. Woch.*, 1923, *49*, p. 1197.

vitro et *in vivo,* pourraient, d'après ces auteurs, être employés comme vaccins.

Beaucoup d'autres expérimentateurs ont cherché à traiter les bacilles par diverses substances chimiques.

Dans cet ordre d'idées, Moussu et Goupil se sont adressés aux composés chlorés. Les bacilles que l'on fait macérer pendant plus ou moins longtemps dans l'eau de Javel à 10 %, par exemple, perdent au bout de trois jours leur acido-résistance et se désagrègent. C'est le produit de cette désagrégation, centrifugé, lavé et neutralisé, qu'on inocule à plusieurs reprises et à divers intervalles aux animaux. A fortes doses, il fait maigrir et tue ; à doses faibles, il confère au chien et au lapin une certaine résistance. Chez le cobaye, d'après nos expériences avec Maurice Breton (1), l'ingestion, répétée à deux reprises, à quarante-cinq jours d'intervalle, de 1 centigramme de bacilles chlorés, ne vaccine en aucune manière contre les effets de l'absorption, par la même voie digestive, de 1 centigramme de bacilles virulents.

H. Vallée (2) n'a pas obtenu, chez les jeunes bovidés, d'effets préventifs beaucoup plus favorables en injectant dans la veine jugulaire de ses animaux 200 ou 400 milligrammes de bacilles macérés pendant une heure dans l'eau iodée à 1 p. 400, ou en faisant ingérer, à deux reprises à soixante jours d'intervalle, 20 à 50 centigrammes de ces mêmes bacilles.

Les essais de Rappin (de Nantes) (3), avec le fluorure de sodium, ne paraissent pas avoir été plus heureux. Ses expériences de vaccination des bovidés, effectuées en 1913-1914 devant une commission de la Société de Pathologie comparée, au moyen de bacilles desséchés, fluorés, puis sensibilisés par un sérum contenant des anticorps, n'ont donné aucun résultat.

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 21,* 1907, p. 413.
(2) *Ibid., 23,* 1909, p. 598.
(3) *Soc. de Biol.,* 1909, *66,* 410 ; — *Acad. des Sc.,* 1909, *149,* 408 ; 1917, *164,* 421.

H. Noguchi (1), puis Marxner (2), ont tenté de préparer un vaccin en traitant des bacilles par l'oléate de soude ou d'ammoniaque, ou par l'oléate de neurine, ou encore par l'acide oléique et la soude seuls. Deycke et Much ont employé dans le même but la *neurine* et la *choline;* Salimbeni, la *monochlorhydrine.* Il ne semble pas que les résultats obtenus soient meilleurs.

F. Lévy, F. Blumenthal et Marxner (3), au lieu de se servir de réactifs qui modifient profondément la constitution chimique du protoplasma bacillaire, tâchent de respecter celui-ci en faisant agir sur les corps microbiens des substances relativement anodines, et ils ont choisi, à cet effet, la glycérine, l'urée et le galactose. L'action de l'urée sur les cultures de bacilles tuberculeux avait déjà été signalée par Rappin (4) en 1901. Les auteurs allemands traitent des bacilles tuberculeux (dont un dix-millième de milligramme donne la tuberculose au cobaye) avec une solution à 25 % d'urée pendant vingt-quatre heures. Ils obtiennent ainsi une culture tellement atténuée que l'injection de 1 milligramme ne produit qu'une caséification des ganglions voisins de la région inoculée, et cela seulement après deux à trois mois. Les mêmes phénomènes s'observent pour les bacilles que l'on a fait macérer dans la glycérine à 80 %, ou dans la galactose à 25 %. 5 milligrammes de bacilles sont tués en quatre à cinq jours lorsqu'on les laisse, en les agitant fréquemment, dans la solution de galactose, ou de glycérine, ou d'urée. Ils deviennent alors inoffensifs. On peut les employer soit comme vaccins susceptibles de conférer une faible résistance à l'infection tuberculeuse, — chez le cobaye du moins, — soit comme remède : c'est le *Tébéan,* mis en vente par la maison E. Schering (de Berlin) pour la tuberculinothérapie de la tuberculose humaine.

---

(1) *Centralbt f. Bakt.*, 1909, *52*, 85.
(2) *Berlin, Tierartzl. Woch.*, 1911, *27*, 115 ; — *Zeitsch. f. Immunit.*, 1911, *10*, 118.
(3) *Centralbt f. Bakt.*, 1906, *42*, 465 ; 1908, *46*, 278 ; *47*, 289.
(4) *Soc. de Biol.*, 1901, *53*, 691.

Deycke et Much (1) disent avoir obtenu des résultats très encourageants en injectant des bacilles tuberculeux émulsionnés et laissés en contact avec de l'*ovolécithine*. Sur les animaux ainsi traités préventivement, dix étaient, prétendaient-ils, complètement immunisés, huit ne l'étaient que partiellement, et les neuf autres ne l'étaient pas du tout. Lindemann (2) a répété leurs expériences. Il a traité de nombreux cobayes par des émulsions de bacilles qui avaient macéré à l'étuve dans la lécithine pendant une à quatre semaines. Dans aucun cas l'immunité n'a été obtenue.

L. Rabinowitsch (3) préfère aussi ne pas tuer les bacilles et cherche à les modifier en les cultivant en présence de petites quantités de formol. La virulence s'atténue dans ces conditions et les cobayes qui reçoivent sous la peau 2 milligrammes de ces bacilles résistent, quelques semaines plus tard, à l'inoculation d'une dose rapidement mortelle pour les témoins.

Uhlenhuth (4), dans un travail récent, relate également des expériences qu'il a faites avec des bacilles macérés pendant vingt-quatre heures dans une dilution à 15 ou 20 % d'antiformine. Ces bacilles, lavés trois fois dans de l'eau salée physiologique, séchés et pulvérisés, sont inoffensifs pour la souris. Mais, injectés, même à hautes doses, dans les veines ou sous la peau de lapins ou de cobayes, ils ne protègent pas contre l'infection virulente.

Il semblerait que les acides faibles, notamment l'acide lactique, d'après Deycke et Much (5), produisent des effets analogues. Ils font disparaître, au bout d'un certain temps, la totalité des substances protoplasmiques qui prennent le Gram et aussi les composés acidophiles. En centrifugeant, on obtient, sous forme de dépôt et de liquide surnageant,

(1) *Centr. f. Bakt.*, 1910, *54*, 342.
(2) *Ibid.*, 1914, *74*, 624.
(3) *Berl. klin. Woch.*, 1913, *50*, 114.
(4) *Deutsch. med. Woch.*, 1923, *49*, 1197.
(5) *Munchr. med. Woch.*, 1913, *60*, 119-190.

des produits qui peuvent, isolément, remplir le rôle d'antigènes (partigènes) et auxquels correspondraient des anticorps déterminés. C'est à l'action combinée de ces divers anticorps que serait due, d'après les auteurs, l'immunité antituberculeuse.

Dans le même ordre d'idées, KARL VON RUCK (1) d'Asheville (N. C., Etats-Unis) a essayé de traiter des enfants âgés d'environ dix ans, et aussi des adultes atteints de formes de tuberculose latente, avec des filtrats de protéines extraites par macération prolongée des bacilles dans l'eau phéniquée à 4 %.

Signalons enfin les nombreux et vains essais tentés par nous-mêmes avec C. GUÉRIN, par H. VALLÉE, A. BORREL, LOUIS MARTIN et VAUDREMER, CANTACUZÈNE, etc..., en vue d'utiliser les bacilles tuberculeux privés de leurs enveloppes ciro-graisseuses par divers solvants (acétone bouillant, benzine, toluol, éther, tétrachlorure de carbone, alcool méthylique, éther de pétrole). Ces bacilles morts, privés de lipoïdes, de cires et de graisses, ont une toxicité très réduite. Ils peuvent servir d'antigènes et provoquer, dans les organismes animaux, la formation d'anticorps, mais ils n'exercent aucune action protectrice vis-à-vis des infections virulentes, contrairement à l'affirmation de G. DREYER (2), qui, en mai 1923, annonçait avoir réalisé l'immunité et même la guérison de l'infection tuberculeuse chez le cobaye, au moyen d'un antigène dit « *Diaplyte* », qu'il préparait en traitant d'abord les bacilles par la formaldéhyde à 40 volumes, puis en les chauffant pendant quatre heures au bain-marie à 100°. Après filtration, les corps microbiens étaient soumis pendant vingt-quatre heures à une extraction par l'acétone à 65°, ce qui a pour effet de supprimer leur acido-résistance et leur colorabilité par le Gram. On les séchait ensuite et on les mettait en suspension dans de l'eau physiologique, de telle sorte qu'un centimètre cube contienne 0 mgr. 2 de bacilles secs dégraissés.

---

(1) *Journ. of the American, Med. Assoc.*, 1912, 18 mai.
(2) *British Journ. of Experm. Path.*, 1923, *4*, 146.

Ed. Grasset (1), qui a répété à l'Institut Pasteur les expériences de G. Dreyer, n'a pu obtenir que des résultats négatifs.

En résumé, aucune des méthodes ayant pour but de détruire plus ou moins complètement, par des agents physiques ou chimiques, la vitalité du bacille tuberculeux pour transformer celui-ci en vaccin, n'a encore réussi à donner des résultats satisfaisants. De certains faits, constatés par plusieurs expérimentateurs, se dégage pourtant l'impression que celles de ces méthodes qui n'entraînent pas une modification trop profonde du protoplasma bacillaire permettent d'obtenir une résistance appréciable, quoique seulement partielle et assez fugace, aux infections virulentes. Et si nous rapprochons ces faits de ce que nous savons relativement à l'influence protectrice qu'exerce, sur les sujets déjà bacillisés, à l'égard des surinfections, une infection légère préexistante, il est naturel de penser qu'*une vaccination antituberculeuse aura plus de chances d'être efficace si elle est basée sur l'utilisation de bacilles vivants, mais privés, autant que possible, de leur aptitude à produire des lésions folliculaires extensives.*

---

(1) *Revue de la Tub.*, 1925, *6*, 355.

III

ESSAIS DE VACCINATION DES ANIMAUX PAR LES BACILLES VIVANTS VIRULENTS OU ATTÉNUÉS

La première tentative d'immunisation par les bacilles *vivants* paraît avoir été effectuée dès 1886 par Cavagnis, au moyen de doses progressivement croissantes de crachats tuberculeux additionnés d'eau phéniquée. Un peu plus tard, en 1889, Grancher et Ledoux-Lebard, puis Héricourt et Richet, ont cherché à vacciner, les premiers le lapin, les seconds le chien, contre la tuberculose aviaire par le même procédé des doses croissantes, mais les résultats furent à peu près nuls. Alors Grancher et Hipp. Martin (1890), puis aux Etats-Unis E.-L. Trudeau, E.-A. de Schweinitz (1894), pensèrent obtenir de meilleurs résultats en inoculant par diverses voies, au lapin ou au cobaye, des cultures dont la vitalité était très affaiblie par vieillissement dans les milieux artificiels ; ensuite des cultures de plus en plus jeunes et virulentes. Les lapins et cobayes ainsi traités résistaient mieux que les témoins, mais on n'obtint qu'une survie de peu de durée et presque tous les animaux finissaient par succomber avec des lésions de néphrite affectant le type de glomérulo-néphrite épithéliale.

Gilbert et Roger, Courmont et Dor, Kitasato, Dixon et d'autres expérimentateurs, firent des tentatives analo-

gues en se servant de tuberculose aviaire ou de tuberculose humaine. Elles n'ont pas été plus heureuses.

Il est juste de rappeler aussi les travaux de Maffuci qui, le premier, dès 1889, avait différencié la tuberculose des oiseaux de celle des mammifères, et qui, le premier également, eut l'idée de vacciner les bovidés avec des bacilles humains virulents. Après que Theobald Smith eut montré qu'il existe entre les bacilles tuberculeux d'origine *bovine* et *humaine* des différences de virulence et de caractères biochimiques qui en font deux types bien distincts, Mac Fadyan en Angleterre, Pearson et Gilliland aux Etats-Unis, eurent, simultanément semble-t-il, l'idée d'employer le bacille *humain* à la vaccination des *bovidés* contre la tuberculose. Mais leurs expériences n'aboutirent à aucune conclusion d'ordre pratique.

A. — *BOVO-VACCINATION OU « JENNERISATION » DE BEHRING*

La période vraiment intéressante et féconde des expériences de vaccination sur les grands animaux commence avec Behring qui, en 1902, avec Römer et Ruppell, fit connaître la méthode qu'il avait d'ailleurs improprement désignée sous le nom de *jennerisation* des bovidés et à laquelle est resté celui de *bovo-vaccination.*

Cette méthode consiste à inoculer à deux reprises, aux veaux âgés d'environ six mois, par voie intraveineuse, avec un intervalle primitivement fixé à six semaines, puis à trois mois entre chaque injection, une petite quantité (4 milligrammes d'abord, puis 20 milligrammes, poids *à l'état sec*) d'une culture de bacilles tuberculeux d'origine *humaine,* entretenue depuis six ans et demi au laboratoire, puis desséchée dans le vide, et dont la virulence est extrêmement réduite pour le cobaye. Il est essentiel de maintenir les animaux, pendant le temps nécessaire à l'immu-

nisation et pendant les six semaines suivantes, à l'abri de toute cause d'infection accidentelle en les isolant dans une étable spéciale.

Le *bovo-vaccin*, préparé au laboratoire de Marbourg, a fait l'objet, jusque vers 1910, de nombreuses expériences et d'importantes applications sur le bétail, particulièrement en Allemagne, en Hongrie, en Danemark, en Suède, en Italie, en France et aux Etats-Unis. Le 13 juillet 1904, la Société centrale de Médecine vétérinaire pratique, sur la proposition de Rossignol père, décidait d'entreprendre, à Melun, une expérience assez vaste pour en juger la valeur.

Commencée en décembre 1904, elle devait déterminer :

1° L'innocuité de la vaccination ;

2° Son efficacité ;

3° La durée de l'immunité conférée aux animaux de l'espèce bovine.

L'expérience porta sur vingt et un animaux âgés de six mois à un an, qui avaient été préalablement tuberculinés et maintenus dans un local désinfecté qui n'avait jamais abrité de bovidés.

Ces vingt et un veaux furent vaccinés par deux inoculations à quatre-vingt-dix jours d'intervalle, les 11 décembre et 12 mars 1904. L'un de ces veaux est mort cinquante-sept jours après la première vaccination. Un autre a été abattu neuf mois après la seconde vaccination.

Ces deux animaux ont été trouvés indemnes de tuberculose et leurs ganglions bronchiques n'étaient pas infectants pour le cobaye.

On pouvait donc conclure que *la vaccination est inoffensive pour les bovidés.*

Les dix-neuf vaccinés restants ont été divisés en quatre lots :

a) *Six vaccinés et six témoins neufs* furent éprouvés par l'inoculation intraveineuse de *4 mgr. 5 de tuberculose bovine virulente* ;

b) *Deux vaccinés et deux témoins neufs* furent éprouvés

par *cohabitation* étroite avec des bovidés atteints de *tuberculose pulmonaire ouverte* ;

c) *Sept vaccinés et sept témoins* furent éprouvés par inoculation sous-cutanée virulente ;

d) *Quatre vaccinés* furent conservés à l'abri de toute contamination en vue d'essais ultérieurs.

Des six vaccinés du lot a), *éprouvés par voie intraveineuse,* quatre furent trouvés, à l'autopsie, indemnes de tuberculose. Leurs ganglions bronchiques étaient infectants pour le cobaye. Deux présentaient des lésions très légères des ganglions annexes du poumon. Des six témoins inoculés de la même façon, trois moururent en vingt-neuf, trente-quatre et trente-sept jours ; les trois autres présentèrent, lors de l'abatage, des lésions massives de tuberculose généralisée.

Des deux vaccinés du lot b), *éprouvés par cohabitation infectante* et abattus après une année de ce régime, l'un présenta des lésions étendues de tuberculose, l'autre seulement un petit foyer dans l'amygdale gauche, alors que chez les deux témoins abattus après six mois de cohabitation infectante on trouva, à l'autopsie, des lésions très étendues.

Des sept vaccinés du lot c), *éprouvés par voie sous-cutanée,* quatre présentèrent à l'autopsie des lésions locales assez légères, s'accompagnant, pour trois d'entre eux, de lésions minimes du ganglion préscapulaire. Les trois autres n'avaient pas de lésions locales, mais leur ganglion préscapulaire se montra infectant pour le cobaye. Les sept témoins portaient de graves lésions locales, ainsi que des lésions pulmonaires et ganglionnaires étendues.

Les quatre vaccinés du lot d), mis à part, devaient être utilisés pour mesurer la durée de l'immunité.

Deux d'entre eux furent éprouvés par voie intraveineuse *un an après la deuxième vaccination.* L'un mourut en quarante-sept jours ; l'autre, resté en bon état apparent, fut trouvé, un an après, porteur de lésions tuberculeuses généralisées.

Les deux autres furent éprouvés par cohabitation infectante *deux ans après la deuxième vaccination.*

Après un contact de trente-trois jours avec un veau atteint de pneumonie tuberculeuse, un seul contracta une tuberculose assez étendue de tous les ganglions annexes du poumon.

Le rapport, rédigé par H. Vallée et Rossignol, le 31 octobre 1906, au nom de la Société centrale de Médecine vétérinaire pratique, tirait, de ces expériences, les conclusions suivantes :

La résistance assez nette que présentent les animaux vaccinés à l'infection par voie veineuse, trois mois après la bovo-vaccination, s'épuise assez vite.

La résistance des sujets vaccinés à la contagion, telle qu'elle résulte du contact à l'étable avec des animaux porteurs de lésions ouvertes de tuberculose, est peu marquée et ne se prolonge pas au delà de quelques mois.

D'autre part, il résultait d'expériences accessoirement faites par la Commission, que le *bovo-vaccin* fourni par le laboratoire de Behring à Marbourg, est un produit d'inégale virulence pour le cobaye. Certains échantillons donnent la tuberculose à cet animal, alors que d'autres sont inoffensifs. Il est donc permis de supposer que les effets du vaccin, chez le bœuf, ne sont pas toujours identiques. Ce fait a été vivement contesté par Römer, mais reconnu exact par plusieurs autres expérimentateurs (Thomassen, Weber et Titze, Eber, Schutz, Holland, etc...).

Peut-être faut-il voir dans ces inégalités de virulence la raison principale des différences de résultats constatés dans les essais faits en divers pays. Les rapports de Hutyra, de Lorenz, de Thomassen, au Congrès international de Médecine vétérinaire de Budapest en 1905, ceux publiés par Pearson et Gilliland, Belfanti et P. Stazzi, Degive, Stubbe, Liénaux et Mullie, Théobald Smith, G. Regner et O. Stenström, furent particulièrement instructifs à ce sujet.

Eber a rapporté les observations faites par l'Office impérial de Santé de Berlin sur deux grands troupeaux. Le bétail était réparti dans huit fermes gravement infectées, puisqu'elles comptaient de 43,8 à 100 % de tuberculeux.

A la fin de 1906 et au début de 1907, on tuberculina cent quarante-huit vaccinés avec les résultats suivants :

De	70	animaux âgés de	6 à 18 mois,	19	réagirent	: 27,1 %
—	49	—	18 mois à 2 ans,	22	—	: 44,9 %
—	26	—	2 ans à 3 ans 1/2,	15	—	: 57,7 %
—	3	—	3 ans 1/2 à 4 ans 1/2,	0	—	: 0 %

En somme, la vaccination n'a eu aucune influence sur le développement de la maladie, car :

Sur dix-neuf bovidés vaccinés abattus, neuf furent trouvés tuberculeux.

Cinq avaient des lésions généralisées.

Deux fois les lésions étaient localisées aux ganglions bronchiques, une fois aux poumons, une fois aux ganglions mésentériques.

De ses propres constatations et de l'analyse des documents publiés de divers côtés après dix ans d'expériences, Eber tire les conclusions suivantes :

1° La résistance des jeunes bovidés aux infections expérimentales peut être notablement augmentée par l'emploi de virus tuberculeux de diverses provenances. Cette résistance n'est jamais absolue. On infecte les vaccinés si on emploie de fortes doses de virus.

2° La plus forte augmentation de résistance est le plus sûrement constatée en moyenne trois mois après la vaccination.

On ne saurait dire avec certitude si cette période est précédée d'une diminution de la résistance.

3° L'augmentation artificielle de la résistance n'est pas de longue durée.

4° La constatation d'une résistance manifestement accrue contre les infections expérimentales avec des

matières virulentes n'implique pas que les mêmes animaux ne se comporteraient pas d'une tout autre façon vis-à-vis d'une contagion naturelle (contagion d'étable).

Il est donc parfaitement établi que le bovo-vaccin de Behring confère aux bovidés une résistance appréciable aux divers modes d'infection naturelle ou artificielle, mais cette résistance, — de brève durée, puisqu'elle n'excède guère douze à quatorze mois, — manifestée, tant qu'elle persiste, par l'absence plus ou moins complète de lésions tuberculeuses, ne va pas jusqu'à permettre à l'organisme de résorber ou d'éliminer les bacilles virulents d'épreuve ou ceux provenant des contagions naturelles. Ces bacilles sont retenus, au moins en partie, pendant des mois, dans les ganglions (trachéo-bronchiques et médiastinaux principalement) et y restent, prêts à signaler plus ou moins brusquement leur présence par des désordres anatomiques, lorsque la résistance artificiellement conférée par l'injection vaccinale est sur le point de fléchir (Hutyra, Thomassen, Neufeld, Baumgarten, Lignères, J. Nowak, etc...).

La Commission d'expériences du Massachussets a signalé que les *veaux*, à la suite de l'inoculation de bacilles tuberculeux *humains*, succombent parfois à un type spécial de pneumonie tuberculeuse qu'on n'observe jamais comme maladie spontanée. Cette maladie peut entraîner la mort en un ou deux mois. Il arrive aussi assez fréquemment qu'elle se complique de localisations tuberculeuses oculaires, desquelles résulte une cécité complète.

Les animaux vaccinés avec ces bacilles humains gardent une grande sensibilité à la tuberculine, — ce qui ne saurait surprendre, — pendant huit à douze mois environ.

Il importe d'observer que la manipulation des bacilles d'origine humaine, qui constituent le bovo-vaccin, bien qu'ils soient, en général, peu virulents pour le cobaye, n'est pas sans offrir un réel danger pour les personnes qui vivent dans l'entourage des animaux vaccinés. Il est établi, en effet, que ces animaux éliminent pendant longtemps, d'une façon intermittente, par leurs déjections, et surtout

par les glandes mammaires, des bacilles tuberculeux qui gardent les caractères du type humain. Pour les vaches laitières surtout, ou plutôt pour ceux qui consomment leur lait, cette élimination peut présenter de graves périls.

A. Stanley Griffith a publié l'histoire d'une vache qui avait reçu une injection intraveineuse de 0 mgr. 15 de culture de tuberculose humaine, et chez laquelle on put, cinq mois et demi après, trouver des bacilles tuberculeux dans le pus des trayons. Au huitième mois, une mastite tuberculeuse apparut et, cinq cent vingt-neuf jours après la vaccination, on pouvait encore déceler des bacilles tuberculeux dont l'origine humaine fut attestée par les caractères de culture et par la faible virulence pour le lapin. Dans un autre cas, le lait contenait des bacilles de Koch cent cinquante-cinq jours après une injection de 0 mgr. 10 de culture humaine dans les veines.

Si la crainte d'une telle survivance des bacilles a généralement empêché de vacciner les vaches laitières, on regardait du moins comme tout à fait improbable que les bacilles continuassent à vivre chez des animaux adultes qui avaient déjà été vaccinés dans le tout jeune âge. Or, S. Griffith a examiné le lait de deux vaches qui avaient été vaccinées peu de temps après leur naissance, et il a pu y décéler la présence du bacille humain.

L'imperfection des résultats obtenus par la méthode de Behring a déterminé beaucoup d'expérimentateurs à chercher des modifications susceptibles d'en accroître l'efficacité ou d'en restreindre les inconvénients, la gravité de ces derniers, d'après ce qui vient d'être relaté ci-dessus, imposant les plus expresses réserves.

B. — « *TAURUMAN* » DE R. KOCH ET SCHUTZ, NEUFELD ET MIESSNER

Robert Koch et Schütz, Neufeld et Miessner ont rapporté, en 1905, des essais d'immunisation réalisés par eux depuis 1900 sur des bovidés, des chèvres et des ânes, avec des bacilles *humains* et des bacilles *bovins* dont la virulence était spontanément affaiblie par les cultures successives en bouillon glycériné au laboratoire.

Certains types de bacilles humains ont paru surtout appropriés à ce but. D'après Neufeld, les ânes et les chèvres pourraient être immunisés sûrement contre de grosses doses de bacilles bovins très virulents. Une seule injection intraveineuse de 1 à 3 centigrammes de bacilles humains provenant de cultures en bouillon glycériné âgées de trente à quarante jours, essorés au papier buvard, puis desséchés et émulsionnés dans 10 centimètres cubes d'eau salée physiologique, préserve contre une inoculation faite cent trois jours plus tard, dans les veines, avec 2 centigrammes de bacille bovin virulent.

Le même résultat fut d'ailleurs obtenu avec un bacille bovin affaibli, injecté également dans la veine jugulaire à la dose unique de 1 à 3 centigrammes. R. Koch et Schütz en ont fait un vaccin qui, en Allemagne, était délivré aux vétérinaires sous forme d'émulsion dans l'eau salée physiologique, et auquel fut donné le nom de *tauruman*.

L'emploi de ce vaccin présentait, sans avantages réels, des inconvénients encore plus grands que celui de Behring, car il réalise plus sûrement l'infection bacillaire persistante des ganglions lymphatiques. Weber et Titze, Schütz et Holland ont reconnu qu'*un mois après l'inoculation du tauruman, tous les organes des vaccinés sont virulents pour le cobaye.*

D'autre part, C. Titze a constaté que les bacilles du *tauruman* inoculés dans la veine, chez les vaches, pouvaient

être excrétés par le lait. Il en a retrouvé, dans un cas, dès après vingt-quatre heures; dans un autre, dès la troisième semaine, et le lait en contenait encore le cent quarante-quatrième jour. Dans un cas, les bacilles étaient excrétés par un seul des pis. Dans un autre enfin, l'excrétion s'est prolongée pendant seize mois.

Au surplus, les expériences faites par Weber et Titze, à l'Office impérial de Santé de Berlin, n'ont pas été favorables à l'emploi pratique du *tauruman*. Outre que les bacilles dont il est constitué sont virulents pour le cobaye, les bovidés inoculés à l'âge de trois semaines avaient perdu toute résistance après neuf mois. D'autres, éprouvés par inhalation après cinq et huit mois, et sacrifiés le deux cent soixante-douzième jour, présentaient des lésions tuberculeuses dans les ganglions bronchiques et médiastinaux. Les vaccinés, infectés par cohabitation, se sont généralement montrés peu résistants. Ceux vaccinés par ingestion l'étaient davantage, au moins jusqu'à huit mois.

Les inoculations de *tauruman* semblent émousser, dans tous les cas, la sensibilité à la tuberculine. La réaction devient le plus souvent douteuse. D'autre part, beaucoup de jeunes veaux contractent une pneumonie mortelle (pneumonie des jeunes veaux) après la vaccination.

A la suite des expériences faites sur le *bovo-vaccin* de Behring par la Commission de la Société d'Agriculture du Massachusetts, Th. Smith fut amené, en raison des conditions particulières d'élevage habituelles aux Etats-Unis, à étudier une méthode de vaccination simplifiée, basée sur l'injection, *en une seule fois,* par voie intraveineuse, d'une dose convenable de culture de bacille *bovin* atténuée par vieillissement. Cette culture était cependant encore assez virulente, car elle tuait les jeunes bovidés à la dose de 10 milligrammes. On l'a employée comme vaccin à la dose de 1 à 2 milligrammes, mais il était nécessaire d'isoler ensuite les animaux pendant plusieurs semaines. Ce procédé, en raison des dangers qu'il présentait, n'est pas entré dans la pratique.

C. — *AUTRES TECHNIQUES DE VACCINATION DES BOVIDÉS AVEC LES BACILLES TUBERCULEUX D'ORIGINE HUMAINE*

Baumgarten, puis Lignières, ont proposé de substituer la voie sous-cutanée à la voie intraveineuse pour l'introduction du vaccin, afin de localiser la souillure des tissus par les bacilles plus ou moins virulents. Mais il paraît bien, d'après les essais faits par S. Arloing, Pearson, Weber et Titze, H. Vallée, que les résultats soient alors plus défectueux.

Par contre, Hutyra (1) s'en est montré assez satisfait à la suite d'une série d'expériences faites sur dix veaux ; mais la résistance aux infections d'épreuve est brève (environ six mois). Behring dit aussi l'avoir utilisée avec succès en injectant du *bovo-vaccin finement émulsionné dans l'huile,* — c'est ce qu'il a appelé la *tauro-vaccination.*

Heymans (2) (de Gand) a cru pouvoir vacciner les bovidés par insertion, dans le tissu conjonctif sous-cutané, d'un sac perméable (en moelle de roseau) renfermant des bacilles tuberculeux d'origine humaine, convenablement choisis et modifiés. Le gouvernement belge entreprit une grande expérience et nomma une Commission en vue de contrôler la valeur de cette méthode, de mars 1908 à la fin de 1911. Le rapport de cette Commission, inséré dans le Bulletin du Service de police sanitaire des animaux domestiques (16-30 avril 1912), fut nettement défavorable. Il conclut que le sac d'Heymans n'a pas vacciné les animaux soumis aux épreuves de cohabitation ou d'ingestion, pas plus que les animaux exposés, dans des fermes, aux causes ordinaires de contagion, et que la méthode est sans valeur pratique.

---

(1) *Zeitsch. f. Tiermedizin,* 1907, *11,* 241.

(2) *Bull. Acad. Royale de Belgique,* 1904, p. 780 ; — *Archives Internat. de Pharmacodynamie,* 1907-1910, vol. *17,* fasc. 1 et 2 ; *19,* 3 et 4 ; *20,* 1 et 2.

D. — *MÉTHODE DE KLIMMER*

A la suite de publications de FRIEDMANN (1) et de MOELLER (2), on a fondé, un moment, quelques espoirs sur l'emploi des bacilles bovins ou humains modifiés par passages successifs dans l'organisme d'animaux à sang froid (tortue, crocodile, orvet, carpe, salamandre). Mais les faits ne tardèrent pas à montrer, d'une part que les bacilles humains ou bovins ne se multiplient pas dans l'organisme des animaux à sang froid, et que, lorsqu'ils en sont extraits, leur virulence reste la même ; d'autre part, que les bacilles tuberculeux particuliers à ces animaux à sang froid sont dépourvus de toute propriété vaccinante pour les mammifères (DIEUDONNÉ [3], WEBER et TAUTE [4]).

KLIMMER (de Dresde) (5) a cependant proposé, sous le nom d'*antiphymatol,* l'usage d'un vaccin mixte préparé sous sa direction par la maison Hermann et Teisler, de Dohna :

1° Avec des bacilles tuberculeux humains atténués par chauffage à 52-53° et qui ne seraient plus pathogènes pour le cobaye (vaccin TH) ;

2° Avec des bacilles humains qu'il aurait accoutumés à vivre dans l'organisme des salamandres, par passages successifs, qui ne seraient plus pathogènes pour aucun mammifère et qu'il affirme ne pas être des acido-résistants banaux (vaccin A T).

L'inoculation de ces deux types de vaccins dans la jugulaire n'a jamais provoqué d'accident. Toutefois, l'auteur préfère recommander l'injection sous-cutanée. Il n'a pas observé de troubles locaux ou généraux consécutifs, pas

---

(1) *Deutsch. med. Woch.*, 1903, *29*, 953 ; 1904, *30*, 166.
(2) *Zeitsch. f. tuberk.*, 1903, *5*, 206.
(3) *München. med. Woch.*, 1903, *50*, 2282.
(4) *Tuberk. Arb. a. d. k. Gesundheitsamte*, 1905, *3*, 110.
(5) *Zeitsch. f. Tiermed.*, 1908, *12*, 81.

plus chez les animaux sains que chez ceux qui étaient légèrement tuberculeux. La résistance conférée, acquise après deux mois, commence à diminuer au bout d'un an.

Il ne semble pas que cette préparation, qui fut essayée surtout en Saxe, sur un certain nombre de bovidés, avec des résultats peu probants (EDELMANN [1]), soit plus efficace que la bovo-vaccination de BEHRING. D'après KRAUSTSTUMK (2) et aussi d'après EBER (3), elle n'est pas recommandable.

E. — *ESSAIS DE VACCINATION DE S. ARLOING AVEC DES BACILLES HUMAINS EN CULTURES HOMOGÈNES*

S. ARLOING (4) a réussi à faire végéter dans la profondeur des bouillons de culture, en agitant ceux-ci d'une manière continue ou intermittente, des bacilles tuberculeux de diverses origines. Certains bacilles humains, entretenus dans ces conditions à la température de 37° élevée graduellement jusqu'à celle de 44° et même de 46°, et réensemencés fréquemment, ont fini par acquérir une virulence particulière et fixe. Injectés sous la peau ou dans les veines, ou ingérés à doses convenables, ils ne créent que rarement des lésions folliculaires et produisent, chez les petits animaux, une infection généralement bénigne à allure septicémique. A fortes doses, ils donnent cependant lieu à la formation de tubercules.

La tolérance des bovidés vis-à-vis de ce microbe est généralement très grande, de sorte qu'il pourrait constituer pour eux un vaccin.

Ce vaccin a été utilisé par S. ARLOING, puis par son fils

---

(1) *Bericht. uber das Veterinarwesen im k. Sachsen*, 1909, 216.
(2) *Zeitsch. f. Infekt. paras. krank. u. hyg. f. Haustiere*, 1913, *14*, 366.
(3) *Centralb. f. Bakt.*, 1916, *78*, 321.
(4) *Acad. des Sc.*, 1906, *142*, 1395, 1487 ; 1909, *149*, 962.

F. Arloing (1), non seulement dans des expériences de laboratoire, mais aussi dans plusieurs exploitations rurales. S. Arloing, bien qu'il n'en eût pas fait la preuve, pensait qu'il est sans danger pour l'opérateur. Il s'emploie en deux injections intraveineuses séparées par un intervalle de trois mois à trois mois et demi, seulement sur des bovidés préalablement tuberculinés et reconnus indemnes.

La vaccination ne donne lieu à aucun accident. Quant à ses résultats pratiques, il est difficile de les apprécier, car jusqu'à présent aucune expérience n'a encore été faite ayant pour objet d'établir quelle est la résistance des animaux vaccinés à l'infection prolongée par cohabitation étroite à l'étable. Nous ignorons aussi quelle peut être la durée de l'immunité.

S. Arloing a vu qu'après une inoculation d'épreuve de virus bovin, 50 % de ses vaccinés ne présentaient aucune lésion à l'autopsie, 25 % avaient des lésions circonscrites ganglionnaires, et 25 % des lésions disséminées, alors que, chez les témoins, le même virus d'épreuve provoquait une tuberculose généralisée chez soixante-sept animaux, des lésions ganglionnaires seulement chez vingt-sept, et que neuf animaux restaient indemnes.

Dans une colonie agricole près de Bourges (Cher), 77 % environ des vaccinés auraient résisté à l'infection au milieu d'autres bovins dont 81 % étaient tuberculeux.

Les animaux vaccinés gardent pendant longtemps, peut-être plus d'une année, l'aptitude à réagir à la tuberculine. On ignore si, lorsqu'ils ne réagissent plus, ils ont perdu la résistance à l'infection tuberculeuse que la vaccination avait pu leur conférer. Cette question n'avait pas encore été précisée lorsque la mort de S. Arloing est malheureusement survenue.

---

(1) *Journ. de Méd. vétér.*, 1913, *17*, 577.

F. — *ESSAIS DE VACCINATION PAR LES BACILLES AVIAIRES*

Mac Fadyean, Sheather, Edwards et Minett (1) ont expérimenté les effets de l'inoculation intraveineuse de bacilles aviaires comme procédé d'immunisation contre la tuberculose bovine. Ils ont employé, parallèlement à d'autres essais avec le bacille humain, des doses de 10 à 50 milligrammes de culture aviaire en deux injections à quarante-cinq jours d'intervalle. A de très rares exceptions près, ces inoculations n'ont déterminé aucun trouble chez les sujets. On leur injecta ensuite, par voie sous-cutanée, du virus d'épreuve. Les lésions ganglionnaires et viscérales observées furent de gravité moindre chez les animaux vaccinés avec le bacille humain que chez ceux vaccinés avec le bacille aviaire ; mais l'autopsie des témoins montra que, même avec le bacille aviaire, la résistance conférée est manifeste. D'après Mac Fadyean et ses collaborateurs, lorsque la vaccination des jeunes animaux est jugée nécessaire, il vaudrait mieux recourir au bacille aviaire qu'au bacille humain, pour éviter de transmettre la maladie à l'homme par les microbes qui restent vivants dans les organismes vaccinés et qui sont éliminés avec le lait. Il ne semble pas, toutefois, que cette méthode puisse être recommandée en raison des risques qu'elle entraîne pour la contamination des oiseaux sauvages, en même temps que pour celle des volailles de basse-cour.

---

(1) *Journ. of Comparat. Path. and Therapy*, 1913, *26*, 327.

G. — *ESSAIS DE VACCINATION PAR LES BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS D'ANIMAUX A SANG FROID*

Dès 1897, A. Moeller (1) (de Berlin) avait essayé de traiter des malades tuberculeux par des injections de cultures d'un bacille acido-résistant qu'il avait isolé de l'orvet, qui croît à la température de 25° et qui meurt à 37°. Il attribuait à ce bacille des propriétés vaccinantes pour les rongeurs de laboratoire, vis-à-vis de l'infection d'épreuve. Mais sa *Blindschleichen-Vakzine,* malgré qu'elle fut aussitôt répandue et mise en vente par la *Schutz und Heilserum Gesellchaft*, n'a pas trouvé grâce devant l'expérimentation.

Il en fut de même du fameux *remède* de Friedmann, dont une réclame formidable et habile a imposé naguère l'essai à un grand nombre de cliniciens dans tous les pays.

Friedmann (2) avait isolé d'une tortue d'eau, provenant de l'aquarium de Berlin, un bacille acido-résistant qu'il affirmait être dépourvu de virulence pour les animaux à sang chaud et dont il proposait l'emploi, non seulement comme vaccin préventif, mais aussi comme remède curatif de la tuberculose humaine.

Orth fit des expériences sur le cobaye avec ce bacille. Il vit qu'il pouvait vivre pendant des mois et même des années dans l'organisme de cet animal, y provoquant parfois des lésions tuberculeuses typiques, mais atténuées et compatibles avec la santé. Les animaux ainsi inoculés paraissaient plus résistants à l'égard des tuberculoses bovine et humaine. Ils survivaient plus longtemps que les témoins. Par contre, Kolle et Schlossberger (3) ont vainement tenté de vacciner des cobayes contre la tuberculose

(1) A. Moeller, *Lehrbuch der Lungentub,* Vg. J. F. Bergmann, Wiesbaden, 1910, p. 213.
(2) *Deutsch. med. Woch.,* 1903, *29,* 953 ; 1904, *30,* 166, 1673.
(3) *Ibid.,* 1920, 16 déc.

humaine ou bovine en leur inoculant sous la peau, une ou plusieurs fois à intervalles de huit à quatorze jours, 1 à 50 milligrammes du bacille de la tortue. Tous les animaux éprouvés quinze jours à quatre mois après la dernière injection moururent de tuberculose généralisée, comme les témoins et dans les mêmes délais que ceux-ci.

Laissant de côté les propriétés soi-disant curatives du remède, L. Rabinowitsch s'est préoccupée de savoir si, au moins, ce dernier est inoffensif. Or, l'expérience montre qu'il n'en est rien. Si les inoculations de doses, même fortes, laissent le lapin indifférent, il arrive souvent que l'on observe chez le cobaye des lésions tuberculeuses caractérisées.

Ces résultats, et aussi ce fait qu'elles se développent aussi bien à 37° et même à 40° qu'à 15 ou 20°, semblent indiquer que les cultures de Friedmann ne sont pas constituées uniquement par des bacilles acido-résistants de la tortue, mais qu'elles renferment aussi des bacilles humains. Nous savons, en effet, par les expériences de Weber et Titze, et par celles d'autres auteurs, que les bacilles d'animaux à sang froid n'ont aucun pouvoir vaccinant vis-à-vis des bacilles d'animaux à sang chaud.

D'ailleurs, les faits avancés par Friedmann relativement à l'action curative de son microbe sur la tuberculose humaine ont été reconnus complètement erronés par les cliniciens qui l'ont expérimenté, en Allemagne et aux Etats-Unis.

John F. Anderson et Arthur M. Stimson (1) ont publié en 1914 un rapport officiel du *Public Health Service*, de Washington, dont les conclusions sont aussi sévères que nettement défavorables. Un autre rapport non moins officiel, de 1923, émanant d'une commission spéciale instituée par le Landtag prussien, et qui comprenait tous les noms les plus éminents de la science allemande, Neufeld, Uhlenhuth, Krauss, Neisser, Korte, Schittenhelm,

(1) *Hygienic Laboraty Bull.*, n° 99, octobre 1914.

etc., etc... (1), ne fut guère plus indulgent. Il n'y a donc pas lieu d'attribuer au bacille de FRIEDMANN, du moins en ce qui concerne la vaccination préventive, des propriétés différentes de celles que nous connaissons aux autres bacilles acido-résistants des animaux à sang froid (couleuvres, pythons, grenouilles, lézards, poissons, etc...) et aux acido-résistants saprophytes dits *paratuberculeux* (fléole, bacille des trompettes, etc... [2]).

BRUNO LANGE (3) a d'ailleurs fait la preuve que les cobayes injectés avec des bacilles de la tortue ne réagissent pas ultérieurement à la tuberculine et qu'ils ne se montrent pas plus vaccinés que les témoins lorsqu'on les soumet ensuite à l'inoculation de virus tuberculeux humain. Sur quarante-trois cobayes préparés avec des bacilles des trompettes et de l'orvet, aucun ne résista lorsque, dans la suite, on leur inocula du bacille tuberculeux virulent.

H. — *ESSAIS DE VACCINATION PAR BACILLES SENSIBILISÉS*

H. VALLÉE et LOUIS GUINARD (4) ont essayé d'appliquer à la tuberculose la méthode de préparation des virus sensibilisés imaginée par BESREDKA. Ils ont utilisé à cet effet le sérum de cheval préparé par H. VALLÉE à Alfort, qui fournit un précipité abondant en présence de la tuberculine brute de Koch ou des divers extraits bacillaires. Ce précipité, pensaient-ils, devait être formé de tuberculine modifiée par le contact du sérum, car il est à peu près inoffensif pour le cobaye tuberculeux, et les bovidés infectés en supportent impunément des doses considérables par injection

(1) *Deutsch. med. Woch.*, 1923, *15*, p. 483.
(2) CALMETTE (A.) : *L'infection bacillaire et la tuberculose*, 2e édit., Paris, 1922, p. 356 (Masson, édit.).
(3) *Deutsch. med. Woch.*, 1921, mai, 528.
(4) *Acad. des Sc.*, 1910, *150*, 1140.

intraveineuse, sans fournir de réaction tuberculinique. Mais nous savons aujourd'hui, d'après les expériences publiées par nous en collaboration avec Léon Massol (de Lille), que ce précipité ne renferme, en réalité, pas trace de tuberculine, car celle-ci reste intacte dans le liquide surnageant après centrifugation.

Fritz Meyer (1) a traité directement des bacilles par le sérum antituberculeux de Ruppell et Rickmann que préparait, avant la guerre mondiale, la fabrique de Hœchst, près de Francfort-sur-le-Mein. Ce sérum était très agglutinant et renfermait une grande quantité d'anticorps.

Les bacilles ainsi sensibilisés seraient environ cinq fois moins toxiques pour les cobayes tuberculeux que les mêmes bacilles non sensibilisés. Ils permettraient de conférer, aux animaux neufs, une résistance telle à l'infection tuberculeuse, que celle-ci évolue six à huit fois plus lentement que chez les témoins.

Leur résorption sous la peau serait très rapide, même chez l'homme.

F. Meyer a essayé d'introduire ces bacilles sensibilisés dans la thérapeutique de la tuberculose. Les malades en recevaient, en injections sous-cutanées, des doses progressivement croissantes. Nous manquons de données expérimentales suffisamment étendues pour qu'il soit possible de juger la valeur de cette méthode. Les nombreux essais de sensibilisation des bacilles tuberculeux que nous avons nous-mêmes pu effectuer avec divers sérums particulièrement riches en anticorps ont toujours donné des résultats négatifs. Non seulement la résorption des éléments microbiens ne s'effectuait pas, même après infection par simple instillation oculaire, mais les animaux devenaient souvent plus vite et plus gravement tuberculeux que les témoins.

---

(1) *Berlin. klin. Woch.*, 1910, *47*, 926.

I. — *ESSAIS DE VACCINATION PAR ÉMULSIONS DE GANGLIONS TUBERCULEUX*

A. Rodet et Garnier (1) ont eu les premiers, en 1903, l'idée de rechercher si certains organes d'animaux tuberculeux, en particulier les ganglions lymphatiques, ne posséderaient pas, mieux que les bacilles eux-mêmes, ou que leurs produits isolés des cultures, des propriétés préventives à l'égard de la tuberculose expérimentale. Ils ont utilisé, pour leurs expériences, des ganglions de cobaye non caséifiés, dont ils faisaient des émulsions qu'ils conservaient pendant plusieurs jours, additionnées de thymol pour assurer la mort des bacilles. Les résultats obtenus furent complètement négatifs.

Plus tard, Livierato (2), puis Bartel et Neumann (3) après Manfredi et Frisco (4), reprirent l'étude de cette question. D'après ces expérimentateurs, les ganglions lymphatiques retiennent non seulement les bacilles tuberculeux à la manière d'un filtre, mais exercent sur eux une action en quelque sorte spécifique, en modifiant leur virulence.

Bartel (5) attribue cette propriété surtout aux lymphocytes et principalement aux ganglions mésentériques. Neumann et Wittgenstein (6) pensent qu'elle est également partagée par les tissus de certains autres organes, en particulier le foie, la rate, l'ovaire, tandis que les poumons et le sang sont inactifs.

Trudeau et Krause (7) essayèrent de traiter préventi-

---

(1) *Soc. de Biol.*, 1903, *55* ; 1109, 1111, 1112.
(2) *Zeitschr. f. Immun. Refer.*, 1909, n° 3.
(3) *Centr. f. Bakt.*, 1908-09, *48*, 657 ; — *Wien. klin. Woch.*, 1907, *20* ; 1321, 1364.
(4) *Ibid.*, 1902-1903, référ. *32*, 295.
(5) *Wien. klin. Woch.*, 1909, *22*, 117.
(6) *Ibid.*, 1906, *19*, 898.
(7) *Journ of Med. Research.*, 1910, *22*, 277.

vement des cobayes avec des émulsions filtrées de glandes lymphatiques homologues, et d'autres cobayes avec des émulsions de ganglions humains tuberculeux, mais non caséeux. Dans les deux séries d'expériences, les animaux n'accusèrent aucune résistance nettement marquée à l'infection d'épreuve.

Par contre, FONTÈS (1) a fait macérer, en proportions déterminées, des bacilles dans des émulsions glandulaires tuberculeuses et, parallèlement, d'autres bacilles dans des émulsions de ganglions normaux. Après les avoir portés à l'étuve, il a compté les éléments microbiens à différents intervalles jusqu'à cent vingt heures et il en a retrouvé un moins grand nombre dans l'émulsion de glandes tuberculeuses que dans l'émulsion de glandes saines. Mais nous avons pu nous assurer qu'il ne s'agit là que d'une apparence résultant de ce fait que le suc ganglionnaire des animaux tuberculeux agglutine les bacilles, ce que ne fait pas le suc ganglionnaire normal.

J. — *MÉTHODE DE BRUSCHETTINI (de Gênes)*

BRUSCHETTINI (2) a étudié, sur des cobayes et des lapins, un procédé de vaccination qui lui sert à traiter des animaux en vue de l'obtention d'un sérum destiné à des essais de traitement de la tuberculose humaine.

Ce vaccin est préparé de la manière suivante :

Des bacilles virulents, provenant d'une culture sur pommes de terre, sont soigneusement émulsionnés avec de la poudre de quartz et du chloroforme, filtrés sur l'ouate, maintenus pendant douze à dix-huit heures à la température de 40° dans un bain-marie, rassemblés sur un filtre, séchés rapidement, mis en suspension dans l'eau physiolo-

(1) *Centr. f. Bakt.*, 1909, *50*, 7.
(2) *Ibid.*, 1913, *68*, 337.

gique, puis injectés dans la plèvre de lapins qui ont reçu, au préalable, une injection d'aleurone de Mellin's food (farine de bananes). Au bout de douze heures, on injecte une nouvelle dose d'aleurone et, douze heures plus tard, l'animal est sacrifié. L'exsudat, recueilli aseptiquement, longuement broyé avec de la poudre de quartz et de l'eau physiologique, décanté pour séparer le quartz, enfin additionné de quelques gouttes de chloroforme, est porté pendant vingt-quatre heures à 37°, puis centrifugé. Le produit obtenu est injecté, après vérification de la pureté bactériologique, aux doses de 1 centimètre cube par voie sous-cutanée, ou de 0 cc. 1 par voie intraveineuse.

Les animaux ainsi traités préventivement se montreraient, d'après l'auteur, plus résistants que les témoins à l'infection d'épreuve.

K. — *ESSAIS DE VACCINATION DE H. VALLÉE (d'Alfort) PAR BACILLES D'ORIGINE ÉQUINE EN EXCIPIENT NON RÉSORBABLE*

Ayant fait, en 1906, avec Rossignol, alors qu'il expérimentait à Melun la méthode de vaccination de Behring, cette constatation fortuite qu'un bovin réagissant à la tuberculine présentait une résistance manifeste à une réinfection grave, H. Vallée pensa qu'il s'agissait sans doute, dans ce cas, d'un phénomène identique à celui qu'on observe chez les veaux qui ont reçu le bovo-vaccin dans les veines.

Les faits que, dans le même temps, nous observions avec C. Guérin, qui ont été publiés dans nos mémoires de 1906 et 1907 des *Annales de l'Institut Pasteur* et qui furent ultérieurement confirmés par les travaux de Finzi, puis par ceux de Römer (1908), apportèrent bientôt la preuve qu'il en est réellement ainsi, et incitèrent H. Vallée à s'engager dans la voie que nous suivions nous-mêmes,

c'est-à-dire à concevoir l'immunité antituberculeuse comme résultant d'une infection bacillaire préexistante.

Il eut alors l'idée d'utiliser, pour essayer de réaliser la vaccination, un bacille d'origine équine peu virulent pour le lapin et pour le cobaye (1), qui était entretenu depuis plusieurs années dans les collections de l'Institut Pasteur et qui provenait vraisemblablement d'un cas de tuberculose du cheval observé en 1896 par Nocard. Ses caractères sont très voisins de ceux du type aviaire.

Pour rendre ce bacille équin plus indigeste pour les leucocytes et pour assurer sa persistance plus longue dans l'organisme animal, H. Vallée imagina d'en émulsionner la culture dans de l'huile de vaseline tenant en suspension de la poudre de talc ou de grès porphyrisé.

Nous avions eu jadis, avec C. Guérin, une idée semblable et, pendant plusieurs années, jusqu'à la fin de 1921, nous avions cherché à abriter notre BCG de l'action destructive des éléments cellulaires migrateurs en le faisant pénétrer, par l'action du vide, dans les pores d'une petite bille de pierre ponce que nous introduisions, avec un trocart spécialement construit à cet effet, dans le fanon des jeunes veaux. Disons tout de suite que nous dûmes renoncer à cette technique parce que d'autres expériences nous montrèrent qu'il n'existait d'immunité antituberculeuse qu'à condition que les bacilles vaccins soient, le plus possible, *dispersés dans tout le système lymphatique de l'organisme*, et qu'ils ne restent pas *localisés*.

Avec 10 à 50 milligrammes de bacilles équins émulsionnés dans son excipient irrésorbable, H. Vallée fit plusieurs séries d'expériences sur des jeunes bovins, en prenant soin, bien entendu, d'inoculer simultanément d'autres bovins avec les mêmes doses de bacilles sans excipient irrésorbable (2). Quelques-uns des sujets, dans chaque

(1) Seules des doses supérieures à 1 milligramme sont pathogènes pour le cobaye.

(2) *Acad. des Sc.*, 1924, *178*, 152.

série, étaient éprouvés six mois plus tard, soit par cohabitation avec des animaux tuberculeux, soit par inoculation intraveineuse de bacilles virulents. On pouvait alors constater que, tandis que les bovins non pourvus d'excipient irrésorbable avaient déjà perdu toute faculté de résistance aux infections d'épreuve, ceux qui avaient reçu l'excipient restaient apparemment en bon état de santé et ne présentaient, lorsqu'on les sacrifiait après plus d'un an, que des lésions discrètes, presque exclusivement ganglionnaires, dans lesquelles on retrouvait, par inoculation au cobaye, les bacilles virulents d'épreuve.

Des essais d'application pratique de cette méthode ont été effectués avec le concours de la Société de Médecine vétérinaire pratique dans l'exploitation rurale de M. le vétérinaire Even, à Jagny, depuis 1924 (1).

Les résultats n'ayant pas été tels qu'on les espérait, il a été décidé (janvier 1926) de refaire, à Alfort même, de nouvelles expériences.

L. — *TRAVAUX DE K. SHIGA (de Tokio) ET D'AUTRES SAVANTS JAPONAIS SUR LA VACCINATION ANTITUBERCULEUSE*

En 1913, alors qu'il travaillait au laboratoire d'Ehrlich, à Francfort-sur-le-Mein, K. Shiga (2) eut l'occasion d'étudier les effets d'un grand nombre de composés chimiques sur le bacille tuberculeux et sur l'évolution de la tuberculose expérimentale. Il s'adressa successivement à diverses couleurs d'aniline et à une combinaison de salvarsan et cuivre, dont il fit l'objet de quelques essais thérapeutiques sur le cobaye et sur l'homme. En même temps, il cherchait

(1) *Bull. de la Soc. Méd. vét. prat.*, 1924, *7-8-9* ; 1925, *6-11* ; 1926, *1-4*.
(2) *Kitasato's Archives of Experimental Medecine,* 1917, *1,* 17, 157 ; 1919, *3,* 235.

à obtenir une race de bacilles tuberculeux peu virulents et facilement résorbables dans l'organisme. Il croit y avoir réussi en habituant un bacille à croître dans des bouillons glycérinés contenant des quantités de plus en plus grandes de *trypoflavine* (dérivé chloré de fuchsine) ou de *rouge neutre,* substances qui ont une action nettement empêchante sur les cultures.

La race de bacille ainsi obtenue après dix-huit générations garde sa vitalité en présence de 1 p. 8000 de trypoflavine. Elle est à peine virulente pour le cobaye à la dose de 2 milligrammes intraveineuse, de 1 milligramme dans le péritoine. Mais, si l'on sensibilise ce bacille avec un sérum d'animal préparé en vue de l'obtention des anticorps, il est parfaitement toléré par le cobaye à la dose de 1 milligramme dans le péritoine ou par voie intraveineuse. Il a perdu une grande partie de son acido-résistance et il est devenu facilement résorbable. K. Shiga a employé cette souche, et aussi une autre qu'il avait rendue résistante à l'*érythrosine,* d'abord pour traiter des cobayes préalablement tuberculisés, puis pour obtenir un sérum sensibilisant qui lui a servi à préparer un séro-vaccin utilisable en phtisiothérapie. Il estime que ce séro-vaccin, s'il ne permet pas de réaliser la vaccination préventive, est du moins utile pour provoquer la sclérose des foyers tuberculeux, pour favoriser la guérison des malades et pour empêcher l'extension des lésions latentes chez les sujets prédisposés ou ganglionnaires.

Plus récemment, R. Arima, K. Aoyama et J. Ohnawa (d'Osaka) (1) ont cherché à supprimer l'acido-résistance en cultivant un bacille tuberculeux d'origine humaine sur des milieux additionnés d'une saponine extraite de *sapindus mukoroji japonica,* qui empêche la formation des graisses et des cires. La virulence du bacille s'atténue graduellement dans ces conditions et, lorsqu'il est décolo-

(1) *Zeitschr. f. Tuberc.*, 1924, *41*, 165 ; 1925, *42*, 275 ; 1926, *43* ; 112, 201, 307.

rable par les acides, il est devenu facilement résorbable.

Inoculé au lapin dans la veine, aux doses de 1 à 5 milligrammes, il ne provoque pas de lésion appréciable au bout d'une semaine. Avec 10 à 100 milligrammes, on trouve quelques petits tubercules dans le poumon, rien dans les autres organes. Au bout de trois semaines, les tubercules du poumon paraissent fibro-cirrhotiques et nettement séparés du tissu sain.

Chez le cobaye, après une semaine, 10 milligrammes de bacille saponiné produisent un ulcère au point d'inoculation, avec fond caséeux et hypertrophie ganglionnaire.

Les expériences de vaccination du cobaye comportaient en général trois injections, à deux semaines d'intervalle, de doses comprises entre 2 millièmes de milligramme et 1 milligramme au maximum. L'inoculation d'épreuve était faite, cinq semaines après la fin de l'immunisation, avec 1 millième de milligramme d'une souche humaine virulente. Sur vingt et un animaux vaccinés qui furent sacrifiés après cinq, dix et vingt et une semaines, on constata que sept étaient indemnes et les quatorze autres étaient porteurs de lésions peu étendues.

D'autres expériences, faites sur des cobayes et sur des lapins, donnèrent des résultats à peu près semblables, que les auteurs ont trouvés suffisants pour justifier des essais de vaccinothérapie sur l'homme avec leur vaccin AO. Ils disent avoir obtenu des améliorations manifestes de l'état général des malades et, dans beaucoup de cas, un arrêt dans l'évolution de la maladie.

M. — *ESSAIS DE VACCINATION ANTITUBERCULEUSE PAR LA BACTÉRIE « ALPHA » DE J. FERRAN (de Barcelone)*

J. Ferran, dont les travaux sur la vaccination anticholérique sont bien connus et justement estimés, a des vues très personnelles sur la nature du virus tuberculeux. Il pense que le bacille de Koch dérive, par *mutation brusque,* d'une bactérie d'origine intestinale saprophyte, *non acido-résistante,* ressemblant au *bacterium coli* et qu'il a nommée *bactérie alpha.*

Pour J. Ferran, cette *bactérie alpha* est le véritable agent de la tuberculose spontanée ou naturelle, tandis que le bacille de Koch n'interviendrait que dans la tuberculose provoquée ou inoculée. Mais la *bactérie alpha* serait susceptible de se transformer, dans l'organisme animal ou humain, en véritable bacille de Koch, dans des conditions et sous des influences qui nous échappent. Tant qu'elle reste *bactérie alpha non acido-résistante,* elle est incapable de produire par elle-même des lésions tuberculeuses ; mais elle peut engendrer des lésions inflammatoires. Son innocuité permettrait de l'utiliser comme virus-vaccin. Toutefois, d'après J. Ferran, « elle ne protège pas les animaux contre l'action des toxines lipoïdes du bacille de Koch virulent, ni contre celle des tissus tuberculeux ou du pus caséeux ganglionnaire ». Elle immuniserait seulement contre la phase prétuberculeuse de l'infection bacillaire et modifierait favorablement les inflammations root périotuberculeuses.

Depuis 1919, *le vaccin anti-alpha, tyndallisé une demi-heure,* a été injecté, en Espagne et en République Argentine, à des milliers d'individus de tous âges, de toutes catégories sociales, sans tenir compte de leur état de santé ou de maladie. Il a même été employé dans un but thérapeutique chez des malades atteints des affections non tuberculeuses les plus diverses.

De ces inoculations, faites particulièrement en grand nombre par JUAN F. VACAREZZA à l'hôpital des Enfants abandonnés de Buenos-Aires, sur des sujets de trois mois à deux ans, on peut conclure qu'il n'est résulté aucun accident ; mais il est impossible de se faire une idée, même approximative, de leur efficacité protectrice contre la contagion tuberculeuse, parce qu'elles ont été faites dans un milieu où cette contagion est beaucoup plus rare que dans les familles de bacillifères.

En collaboration avec LÉON MASSOL (1), nous avons pu, en 1913, effectuer quelques expériences en partant de cultures que J. Ferran nous avait obligeamment envoyées. Il ne nous a pas été possible d'obtenir, en suivant la technique qui nous avait été indiquée, la transformation de la *bactérie alpha* en *bacille de Koch* par passages successifs sur le cobaye. Ceux de nos animaux qui avaient reçu des injections répétées de bactéries tuberculogènes atoxiques non acido-résistantes ne réagissaient pas à la tuberculine. Leur sérum fournissait bien des anticorps correspondant à ces bactéries, mais il ne donnait pas la réaction de déviation du complément avec les antigènes tuberculeux.

Nous ne croyons pas, d'autre part, que J. FERRAN lui-même, ni aucun autre bactériologiste, ait jusqu'ici apporté la preuve expérimentale du transformisme *in vivo* de la *bactérie alpha* en *bacille de Koch,* non plus que celle du pouvoir protecteur de cette bactérie vis-à-vis de l'infection tuberculeuse spontanée (contagion familiale de l'enfant, contagion d'étable des jeunes veaux) et encore moins vis-à-vis de l'infection tuberculeuse artificiellement provoquée.

---

(1) *Soc. Biol.,* 1913, *74,* 21.

X. — TENTATIVES DE VACCINATION DES ANIMAUX ET DES ENFANTS PAR INOCULATION DE BACILLES VIVANTS ET VIRULENTS

Peut-être sous l'influence de cette idée exprimée par Römer, et qui est entièrement controversée par nos recherches, que le pouvoir immunisant d'un bacille doit être d'autant plus actif que ce bacille est plus virulent, et à la suite de recherches sur les effets de l'injection répétée de très faibles doses de microbes virulents, Gerald Webb et W. Williams (1) ont essayé de vacciner des lapins et des cobayes contre le charbon et contre la tuberculose à l'aide de ce procédé. Ces expérimentateurs ont conservé neuf mois un cobaye auquel ils avaient injecté progressivement, en commençant par quelques unités, un total de 141.000 bacilles de Koch. Ils n'ont trouvé chez cet animal, préalablement éprouvé par la tuberculine avec résultat négatif, aucune trace de lésions tuberculeuses. Gilbert et Forster (2), puis Lieb, ont fait la même constatation chez deux singes et chez des lapins.

Gerald Webb et W. Williams ont également tenté d'immuniser deux enfants, l'un âgé de trois ans, l'autre de trois mois, nés de parents tuberculeux, avec les quantités suivantes de bacilles vivants, chaque injection étant faite huit jours après la précédente : *1, 3, 5, 8, 12, 18, 25, 35, 50, 75, 100,* et *150 bacilles.*

Ces enfants, qui ne réagissaient pas à la tuberculine avant l'expérience, restèrent en état *d'anergie* après cette série d'inoculations.

Un peu plus tard (1914), Webb et Gilbert (3) ont rapporté l'histoire d'un autre enfant qui a reçu, à sept jours d'intervalle, successivement 2, 3, 5, 7, 10 et 12 bacilles.

---

(1) *Journ. of Med. Research*, 1909, *20*, 1 ; 1911, *24*, 1.
(2) *Ibid.*, 1910, *22*, 75.
(3) *Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1914, *63*, 1098.

Six semaines après la première injection, un petit nodule s'était formé à l'endroit inoculé, et deux autres nodules apparurent au bout de dix jours. Tous les trois furent extirpés sous anesthésie générale. On y trouva de nombreux bacilles. Ultérieurement, il se produisit un engorgement des ganglions de l'aisselle. Ceux-ci furent enlevés et l'enfant se maintint apparemment bien portant. Toutefois, chez lui, la cutiréaction était positive. On n'a pas su ce qu'il était devenu dans la suite.

L. Bruyant (1) a étudié expérimentalement, dans notre laboratoire, cette méthode de vaccination, en variant les conditions d'expérience, afin de voir s'il est préférable d'inoculer plusieurs fois, et pendant plus ou moins longtemps, un très petit nombre de bacilles, quatre à dix par exemple, ou s'il vaut mieux, en partant de quelques unités, augmenter progressivement les doses. Nous avons pu nous convaincre que, dans les deux cas, avec la souche très virulente utilisée, il n'était pas possible de rendre les animaux aptes à éliminer ou à résorber leurs bacilles, dont les doses successives, si minimes fussent-elles, s'accumulent dans l'organisme et y créent, non une infection aiguë, mais des lésions de résistance caractérisées par la dégénérescence scléro-graisseuse hypertrophique du foie et de la rate, sans nodules distincts.

Mais si, comme nous l'avons fait ultérieurement, on se borne à injecter au cobaye, une seule ou deux fois, à quelques semaines d'intervalle, quatre bacilles au maximum (c'est-à-dire *un dix-millionième de milligramme* pesés à l'état frais, essorés et émulsionnés dans un centimètre cube d'eau salée physiologique, on constate que ces animaux ne présentent, dans la suite, aucun engorgement ganglionnaire au voisinage du point d'inoculation et qu'ils restent en bon état apparent. Si on les sacrifie après un an ou dix-huit mois, on trouve chez quelques-uns d'entre eux des lésions tuberculeuses très discrètes, incapables d'entraver le fonc-

(1) *Soc. de Biol.*, 1911, *71*, 143.

tionnement régulier des organes, et qui sont généralement localisées au foie ou dans les ganglions du médiastin. Ces lésions, souvent enkystées dans une coque de tissu fibreux, sont tout à fait analogues à celles que l'on rencontre chez les enfants qui, ayant été infectés de tuberculose bénigne, succombent au cours d'une maladie intercurrente. Elles représentent assez exactement cette *infection bacillaire latente* à laquelle tant d'expérimentateurs ont attribué, — à tort d'ailleurs, ainsi que nous le savons aujourd'hui, — un rôle essentiel dans la protection vis-à-vis des réinfections. C'est aussi la conclusion à laquelle ont abouti les recherches analogues, postérieurement effectuées par Lawrason Brown, F. H. Heise et P. A. Petroff (1).

Récemment, Selter (2) a fait connaître les essais de vaccination qu'il a effectués, lui aussi, avec des bacilles vivants, sur neuf enfants. Il a inoculé ceux-ci avec des doses variant de dix à dix mille bacilles de type humain virulent. Les doses fortes produisaient des nodules suppurés, mais les doses minimes paraissaient bien supportées. Chez tous les enfants, la réaction tuberculinique devint positive, ce que Selter considère comme indispensable pour la production de l'immunité. Leur état général resta satisfaisant. Pourtant l'un deux succomba, trois mois après l'inoculation, à une pneumonie. Son autopsie montra un petit nodule tuberculeux ulcéré à l'endroit inoculé, mais les émulsions d'organes viscéraux n'infectèrent pas les cobayes, bien qu'il existât des bacilles dans les ganglions lymphatiques. Selter ne veut rien préjuger de l'avenir de ces enfants, mais il pense qu'il est permis de recourir à cette méthode d'infection préventive lorsqu'il s'agit d'enfants particulièrement exposés à des contagions familiales massives.

Il a utilisé pour ses expériences un mélange de bacilles vivants intacts et de protoplasma bacillaire soi-disant

(1) *Journ. med. Research*, 1914, *30*, 475.
(2) *Deutsch med. Woch.*, 1924, *50*, 1825 ; 1925, *51*, 1181.

vivant, qu'il obtient en broyant des corps microbiens. Il désigne cette préparation sous le nom de *tuberculine vitale.*

On peut difficilement imaginer que cette méthode, ni aucune autre basée sur l'emploi d'éléments bacillaires virulents, fût-ce à la dose de quelques unités, ait jamais la moindre chance d'entrer dans la pratique, car les sujets ainsi *infectés,* et *non vaccinés,* demeurent fatalement sous la menace constante d'une généralisation tuberculeuse pouvant survenir à la suite de la caséification lente d'un tubercule.

Citons enfin les essais de vaccination récemment tentés par A. Borrel, L. Boez et A. de Coulon (1) sur les cobayes avec une souche BB (provenant de la collection de l'Institut Pasteur) qui avait été isolée par E. Burnet en 1910 et qui, à des doses inférieures à 2 milligrammes injectées par voie intracardiaque, est bien tolérée. Elle ne détermine que des lésions discrètes et confère aux animaux une résistance appréciable aux inoculations virulentes d'épreuve. Cependant tous les cobayes préparés finissent par succomber plus ou moins tardivement à l'infection tuberculeuse.

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur,* 1923, *37,* 1012.

DEUXIÈME PARTIE

LE “ BCG ” [1]

SON ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

(1) Bacille bilié Calmette-Guérin.

I

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LE MÉCANISME DE L'INFECTION TUBERCULEUSE DANS LE JEUNE AGE

Dans un discours au Congrès de Cassel, le 26 septembre 1903, Behring avait émis l'opinion que la tuberculose pulmonaire de l'adulte ne se contracte pas par les voies respiratoires, mais qu'elle a son origine dans le tube digestif et qu'elle résulte presque toujours d'une infection intestinale survenue pendant le jeune âge.

Cette affirmation allait à l'encontre des idées généralement admises, et bien peu nombreux furent les médecins qui lui accordèrent quelque créance. Renouvelée l'année suivante à la Société berlinoise de Médecine interne, elle souleva, de la part de cliniciens éminents, tels que B. Fraenkel et Baginski, des protestations véhémentes.

L'expérimentation seule pouvait trancher le différend.

Déjà, à cette époque, nous avions entrepris, avec C. Guérin, d'étudier cette question en utilisant, non plus des produits de broyage d'organes de bovins tuberculeux, comme l'avait fait Chauveau en 1887, mais des cultures d'origine bovine, humaine ou aviaire, et en faisant nourrir des jeunes chevreaux par leurs mères dont les mamelles avaient été artificiellement infectées. Nos expériences,

publiées en 1905 et 1906 (1), prouvaient que, chez les sujets *adultes*, les bacilles tuberculeux de culture, convenablement émulsionnés, traversent la muqueuse intestinale avec les matériaux constituants du chyle et ne sont que très imparfaitement retenus par les ganglions mésentériques, dont la texture diffère beaucoup de celle que l'on observe chez les animaux *jeunes*. « Les ganglions de ces derniers, écrivions-nous alors, montrent les follicules et les cordons folliculaires pressés les uns contre les autres et ne laissant aucun vide dans les intervalles des vaisseaux sanguins. La portion caverneuse avoisinant le hile est très réduite ; les travées sont bourrées de cellules lymphatiques.

« Chez l'adulte, au contraire, ainsi que nous avons pu l'observer constamment par la comparaison de nos coupes, la couche corticale montre les follicules plus espacés, séparés par des cloisons fibreuses, et la portion caverneuse occupe une étendue beaucoup plus grande. En outre, les travées de celle-ci sont lâches, distendues, et on y trouve en grand nombre des vacuoles et de véritables canaux notablement plus larges que les cellules lymphatiques qu'ils renferment.

« Quand on réfléchit à ces différences de structure qui se retrouvent également dans les ganglions péribronchiques et dans ceux du médiastin, on comprend que la lymphe, apportée aux ganglions par les canaux afférents jusque dans la couche folliculaire, circule plus lentement chez le jeune animal ou chez l'enfant, s'y filtre mieux et s'y débarrasse, par suite, plus sûrement des bacilles tuberculeux ou des autres microbes qu'elle peut contenir (2). Tandis que

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 25,* octobre 1905, p. 601 ; *26,* mai 1906, p. 353 ; août, p. 609.

(2) C. Weigert, en étudiant comparativement les lésions du système lymphatique chez les enfants et chez les adultes, avait déjà formulé cette conclusion que, chez les enfants, le bacille tuberculeux pénètre beaucoup plus facilement dans les lymphatiques de la muqueuse intestinale que chez les adultes. Le même phénomène s'observe également pour le système lymphatique des bronches, des poumons, de la cavité buccale et probablement de la peau. (*Deutsch. med. Woch.*, n° 44, 8 oct. 1903, p. 735.)

les ganglions de l'adulte, aux alvéoles plus lâches, ne constituent qu'un filtre imparfait, rempli de fissures, par où les bacilles sont facilement entraînés vers le hile jusqu'aux canaux efférents et, de là, dans la circulation lymphatique (1).

« Les bacilles tuberculeux qui ont pénétré avec le chyle dans les chylifères de l'intestin franchissent donc très aisément, chez *l'adulte,* la barrière ganglionnaire mésentérique, dans les leucocytes polynucléaires qui les ont déjà englobés. Ils sont alors charriés par la lymphe jusque dans le canal thoracique, puis dans la veine sous-clavière gauche, puis dans le cœur droit, d'où ils sont lancés par l'artère pulmonaire dans le *réseau capillaire du poumon.* Celui-ci, enserré dans un lacis conjonctif extrêmement dense, les arrête, comme une bougie filtrante retient les microbes. Les granulations tuberculeuses se constituent alors suivant le mécanisme si bien étudié et décrit par A. Borrel en 1893 (2).

« *Dans le jeune âge,* lorsque les bacilles tuberculeux ingérés *et arrêtés par les ganglions mésentériques* sont nombreux et virulents et que les tubercules formés dans la couche folliculaire des ganglions se caséifient, déversant leurs bacilles dans les canaux efférents, les microbes véhiculés par la lymphe, puis par le sang veineux, se dispersent dans le poumon ou dans d'autres organes. Ils sont, à cette époque de la vie, moins facilement arrêtés par les capillaires lâches du poumon que par ceux des organes dont le

(1) On sait que *beaucoup de microbes passent avec une grande facilité à travers la muqueuse intestinale des jeunes animaux à la mamelle.* Römer et Behring, Ehrlich, ont montré qu'il en est de même des toxines et des antitoxines. Nous-même avons constaté, en 1895, que le venin de cobra, ingéré, traverse aisément l'épithélium intestinal et tue les jeunes animaux, alors que les animaux adultes peuvent en absorber des doses plusieurs fois mortelles sans accidents.

Disse (*Berlin. klin. Woch.,* 1903, n° 1) a établi que, chez les nouveau-nés, les cellules épithéliales de l'intestin sont entièrement protoplasmiques. La vraie muqueuse n'apparaît que quelques jours après la naissance. C'est pourquoi, dans les premiers jours de la vie, l'intestin est très perméable aux microbes et aux substances albuminoïdes (toxines et antitoxines).

(2) *Annales de l'Institut Pasteur,* 7, 1893, p. 593.

tissu conjonctif est alors plus dense, tel que celui qui tapisse les articulations, les séreuses et principalement les méninges. Aussi les localisations méningées, osseuses ou articulaires, sont-elles infiniment plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes.

« Dans tous les cas, chez l'enfant comme chez l'adulte, la rupture des tubercules caséifiés détermine la libération de bacilles qui sont expulsés au dehors (avec les crachats, par exemple dans les tuberculoses pulmonaires ouvertes) ou qui, englobés par de nouveaux leucocytes et charriés par les lymphatiques environnants, vont s'arrêter dans les ganglions voisins (adénopathie trachéo-bronchique de l'enfant) ou traversent ceux-ci pour rentrer par le canal thoracique et le cœur droit, qui les renvoie aux capillaires du poumon avec le sang à hématoser. Ce processus nous est apparu très évident chez plusieurs de nos chèvres adultes infectées par ingestion.

« Ainsi s'expliquent les *éruptions successives de tubercules* qui apparaissent toujours chez les sujets porteurs de lésions caséifiées. Il suffit d'examiner les poumons d'un tuberculeux à cavernes pour constater que le parenchyme pulmonaire porte, à sa surface d'abord, puis dans sa masse, une foule d'îlots de tubercules à tous les stades de développement. Chacun de ces stades correspond, sans nul doute, à une réinfection produite, soit par le déversement d'une nouvelle quantité de bacilles par le canal thoracique dans le torrent circulatoire veineux, soit par une réinfection intestinale occasionnée par la déglutition de crachats bacillifères.

« Ces réinfections plus ou moins massives, et se succèdant à intervalles plus ou moins rapprochés, jouent, on le sait aujourd'hui, un rôle essentiel dans le genèse de la phtisie pulmonaire et des autres formes de tuberculose chronique, ainsi que de certaines formes aiguës, telles que les méningites. »

On verra par la suite que le rappel de ces faits, que nos expériences déjà anciennes avaient établis, n'est pas inu-

tile pour comprendre la nécessité de faire absorber les bacilles-vaccins à l'enfant *dès son plus jeune âge, par les voies digestives,* à un stade d'évolution de la muqueuse intestinale, où elle se laisse facilement pénétrer par les microbes, et où ceux-ci ont le plus de chances d'être retenus dans le système lymphatique ganglionnaire.

II

EXPÉRIENCES SUR L'IMMUNISATION DES JEUNES BOVINS CONTRE L'INFECTION TUBERCULEUSE

(EN COLLABORATION AVEC C. GUÉRIN)

PREMIÈRE DÉMONSTRATION DU ROLE PROTECTEUR D'UNE INFECTION INITIALE LÉGÈRE CONTRE LES RÉINFECTIONS

Dès nos premières expériences d'infection des jeunes bovins par les voies digestives, publiées en 1906 (1), notre attention avait été retenue par les importantes constatations suivantes :

1° Un animal auquel on fait ingérer, en un unique repas infectant, une petite quantité de bacilles tuberculeux virulents, finement divisés, contracte sûrement la tuberculose, soit pulmonaire, soit exclusivement ganglionnaire, soit pulmonaire et ganglionnaire en même temps. Il réagit à la tuberculine pendant un à deux mois, quelquefois davantage, et *peut guérir*.

2° Les animaux ainsi guéris ne sont plus susceptibles — au moins pendant un certain temps — d'être réinfectés, alors même qu'on leur fait ingérer des quantités beaucoup plus

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 20,* août 1906, p. 609.

considérables de bacilles virulents. Ils sont donc *vaccinés.*

3° Par contre, *les animaux que l'on soumet à deux ou plusieurs réinfections successives par le tube digestif, répétées à courts intervalles, ne guérissent jamais* ; leurs lésions s'aggravent et évoluent rapidement vers la caséification.

« Ces faits, ajoutions-nous, expliquent pourquoi les bovidés tués dans les abattoirs, et les hommes morts accidentellement, présentent si souvent, à l'autopsie, des lésions tuberculeuses anatomiquement guéries. Ces bovidés et ces hommes ont dû s'infecter assez rarement, au cours de leur existence, pour avoir eu le temps de guérir leurs premières lésions et de se *vacciner.*

« Un grand nombre d'autres bovidés et d'autres hommes, au contraire, sont devenus et sont restés tuberculeux parce qu'ils ont subi une série de réinfections successives avant de pouvoir guérir les lésions produites par leur première atteinte. »

Ces expériences — qui furent largement confirmées dans la suite par celles de Römer (1) (1908-1909) sur le mouton et sur le cobaye, et en même temps par celles de R. Kraus et Grosz (2), R. Kraus et Wolk (3) sur le singe — *démontraient pour la première fois qu'une seule contamination bacillaire peu intense détermine, en général, une infection qui reste bénigne et qui confère une résistance manifeste aux réinfections subséquentes,* tandis que les contaminations plusieurs fois répétées à courts intervalles ou massives provoquent une tuberculose grave, mortelle à plus ou moins brève échéance.

L'année suivante (4), de nouvelles expériences, confirmatives des précédentes, les notions suivantes, alors toutes nouvelles, se dégageaient et nous paraissaient

---

(1) « Sitzungbericht d. ärztl » (*Verein zu Marburg,* 19 mai 1908, 22 juillet 1908 et 21 mai 1909).

(2) *Centr. f. Bakt.,* XLII, 1908.

(3) *Wiener klin. Woch.,* 1909-1910 ; — *Centr. f. Bakt. Beitr.,* XLVII, 1910.

(4) *Annales de l'Institut Pasteur, 21,* juillet 1907, p. 531.

devoir s'imposer désormais à l'attention des médecins comme à celles des vétérinaires :

« 1° Chez les *bovidés, jeunes ou adultes,* — et, écrivions-nous, il en est probablement ainsi dans l'espèce humaine, — la gravité des infections tuberculeuses dépend du *nombre* des microbes absorbés, de l'adaptation de ceux-ci à l'organisme infecté (autrement dit de leur *virulence*) et de la *fréquence des contaminations.*

« 2° Une seule infection, même relativement massive, *peut guérir.* La guérison définitive est manifestée par l'absence de réaction à la tuberculine, et toute infection *guérie* confère à l'organisme une résistance marquée à l'égard de nouvelles infections. »

Les observations cliniques signalées en 1886 par Marfan se trouvaient ainsi vérifiées et l'explication nous était fournie de ce fait, en apparence paradoxal, que la guérison d'une affection tuberculeuse, ou que la persistance de quelques bacilles peu nombreux et peu virulents dans l'organisme, paraît être la meilleure sauvegarde contre la tuberculose évolutive, et en particulier contre la phtisie pulmonaire.

Dès lors, nous étions naturellement conduits à orienter nos recherches vers l'obtention de l'immunité antituberculeuse par l'introduction, dans le système lymphatique de l'organisme, par les voies normales d'infection, — principalement par le tube digestif, — de bacilles tuberculeux *vivants,* mais *privés de virulence.*

Il était, en effet, impossible de songer à réaliser pratiquement cette sorte d'immunité, — ainsi que l'ont tenté Gerald Webb et W. Williams, — à l'aide de doses, même extrêmement minimes, de bacilles de virulence normale ou affaiblie, car la sensibilité des sujets, — suivant l'espèce ou la race à laquelle ils appartiennent, comme aussi suivant leur âge et leurs conditions d'existence, — est trop variable pour qu'on n'ait pas à craindre de déclancher parfois une infection mortelle.

Pour atteindre le but vers lequel tendaient ainsi nos

efforts, nous nous adressâmes en premier lieu (1906-1907) à des bacilles vivants d'origine équine faiblement tuberculigènes et presque dépourvus de virulence pour le cobaye. Ces bacilles provenaient de la même souche qu'utilisa plus tard H. Vallée dans ses essais de vaccination à l'aide d'excipients dits irrésorbables ; puis à des bacilles virulents que nous faisions ingérer une ou deux fois, à faible dose et en émulsion fine, à la sonde œsophagienne.

Nous constations alors que les animaux, ainsi *infectés légèrement,* offraient après quelques mois une *résistance évidente aux réinfections,* alors même que celles-ci étaient réalisées par voie intraveineuse, et il nous semblait que cette résistance était peut-être due à ce fait que les bacilles de culture introduits par les voies digestives — donc par les voies lymphatiques — finissent, après un temps plus ou moins long, par se résorber dans les ganglions mésentériques lorsqu'ils n'y sont pas en nombre suffisant pour y créer des lésions, tandis qu'introduits *par voie intraveineuse,* ils restent *vivants* et *virulents* dans les groupes ganglionnaires qui desservent les organes thoraciques et abdominaux.

Cette hypothèse — nous n'avons pas tardé à le reconnaître — était inexacte. Toutefois, en cherchant à la vérifier, nous avons pu nous convaincre qu'il était réellement possible d'utiliser les *voies digestives* plutôt que la voie veineuse pour conférer aux jeunes bovins la résistance aux réinfections, mais que la voie *sous-cutanée* était encore plus sûre et plus pratique.

Dans une note à l'Académie des Sciences (28 décembre 1908), nous avions attiré l'attention sur la propriété que possèdent les bacilles tuberculeux d'origine *bovine* de se cultiver sur pommes de terre cuites dans la bile de bœuf pure, glycérinée à 5 %, et maintenues à la température de 38° dans un excès de bile.

Un peu plus tard (1), nous montrions que par ces cultures

(1) *C. R. Acad. des Sc.*, t. 150, 2 nov. 1909 ; t. 151, 4 juillet 1910 ; — *Annales de l'Institut Pasteur, 27,* février 1913, et *28,* avril 1914.

sur bile en séries successives, on obtient une race de bacilles atténués qui perd peu à peu toute virulence pour le bœuf, puis pour le singe, puis pour les rongeurs de laboratoire.

Déjà, après une trentaine de cultures sur bile, les réensemencements étant faits environ tous les vingt-cinq jours, un bacille bovin, originairement assez virulent pour que l'injection intraveineuse de 3 milligrammes détermine, chez les veaux âgés de six mois, une granulie aiguë mortelle en quatre à six semaines, est devenu inoffensif pour les jeunes bovins de même âge. Ceux-ci peuvent en supporter 1 à 5 milligrammes, également en injection intraveineuse, sans éprouver le moindre malaise, et on constate qu'ils ont acquis *après environ trente jours* une extraordinaire résistance aux infections d'épreuve.

La démonstration de ce fait, et aussi de ce que la tolérance des bovidés pour les bacilles virulents est bien fonction de la présence préalable de bacilles tuberculeux vivants dans leur organisme, nous fut fournie par l'expérience suivante (1) :

Expérience. — Huit génisses bretonnes, âgées de neuf mois, indemnes de tuberculose, reçoivent dans les veines, à un mois d'intervalle, respectivement 1 et 5 milligrammes de culture de bacille bovin des trente-troisième et trente-quatrième passages sur bile de bœuf.

Trente jours après la seconde inoculation, ces animaux sont éprouvés, en même temps qu'un témoin neuf du même âge et du même lot, par l'inoculation intraveineuse de 3 milligrammes de tuberculose virulente (souche Nocard).

Le témoin présente le tableau clinique ordinaire :

Le seizième jour, la température s'élève brusquement et se maintient à 40° jusqu'à la mort, survenue le trente-quatrième jour après l'inoculation.

Aucune des huit génisses vaccinées ne manifeste la moindre hyperthermie. Elles restent parfaitement bien portantes.

Sept d'entre elles sont respectivement abattues un, deux, trois, quatre, huit, douze et dix-huit mois après l'épreuve. A chaque autopsie, les ganglions bronchiques sont prélevés, triturés en *totalité* et le triturat injecté sous la peau de la cuisse de douze cobayes, qui sont examinés et sacrifiés après deux mois.

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 27,* février 1913, et *28,* avril 1914.

Les résultats des autopsies et des inoculations sont consignés dans le tableau ci-dessous :

N° DES GÉNISSES	ABATAGE	AUTOPSIE	INOCULATION AUX COBAYES
60	1 mois apr. l'épreuve	Indemne de tuberculose	Tous tuberculeux
61	2 — —	— —	—
62	3 — —	— —	—
63	4 — —	— —	—
64	8 — —	— —	—
65	12 — —	— —	—
66	18 — —	— —	—
67	Témoin mort en 24 jours	Granulie massive	—

Toutes les génisses vaccinées avec de minimes quantités de *bacilles biliés vivants* ont donc conservé, vivants et virulents dans leurs ganglions bronchiques, des bacilles d'épreuve, et ce *jusqu'à dix-huit* mois, sans que jamais ces bacilles aient manifesté leur présence dans l'organisme de nos bovidés par aucune lésion tuberculeuse évolutive. L'autopsie de chacun d'eux, faite avec le plus grand soin, n'a jamais permis de déceler, dans les différents groupes ganglionnaires, la moindre trace de tubercules, non plus que dans les différents viscères et dans les poumons.

Nous arrivions dès lors à cette conclusion « *que la tolérance durable des bovidés vis-à-vis de l'infection tuberculeuse est fonction de la présence, dans l'organisme de ces animaux, de bacilles vivants* ».

D'autres expériences (1) nous avaient apporté la preuve que lorsque des bovidés, qui ont reçu sans aucun dommage des doses énormes de nos bacilles biliés (jusqu'à 200 milligrammes en injection intraveineuse), sont ensuite infectés par la même voie intraveineuse avec des bacilles virulents d'épreuve, ils restent indemnes, mais deviennent susceptibles d'éliminer en nature, avec leurs excréments, une partie de ces bacilles virulents, qui se trouvent ainsi disséminés par intermittence dans le milieu extérieur.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 25,* sept. 1911.

Cette élimination, que nous avions observée et étudiée (1) aussi chez des animaux spontanément tuberculeux, même chez des sujets porteurs de lésions occultes décelables seulement par les réactions tuberculiniques, s'effectue par les voies biliaires et par l'intestin.

Toutefois, il ne semble pas que, chez les bovidés vaccinés avec le bacille bilié et éprouvés, elle soit jamais totale. Des bacilles vivants et virulents, en plus ou moins grand nombre, sont retenus plus ou moins longtemps (jusqu'à dix-huit mois d'après nos constatations) dans les ganglions lymphatiques, surtout dans les bronchiques et médiastinaux. Ils y demeurent à l'état de vie occulte, sans révéler leur présence par aucun trouble de la santé, et il arrive souvent que les animaux qui les portent ont perdu depuis plusieurs mois toute sensibilité à la tuberculine, tout en conservant une résistance manifeste aux réinfections virulentes.

Il apparaît donc clairement que l'état d'immunité dans la tuberculose bovine, c'est-à-dire l'aptitude à tolérer les bacilles virulents et à les expulser au moins partiellement par les émonctoires naturels des déchets cellulaires de l'organisme (voie hépatico-intestinale), est liée à la présence, dans le système ganglionnaire lymphatique, de quelques bacilles. Et comme il n'est pas du tout désirable que ceux-ci soient doués de virulence, qu'il y a au contraire un intérêt capital à ce qu'ils ne créent pas de *lésions tuberculeuses,* il est tout indiqué de peupler, aussitôt que possible, les ganglions avec des bacilles *non tuberculigènes,* tels que nous les fournit la race artificiellement obtenue par nous après deux cent trente cultures successives sur bile de bœuf, et dont la stabilité et l'innocuité pour toutes les espèces animales tuberculisables paraissent certaines.

Cette race de *bacilles biliés,* dénommée, pour la commodité du langage, *BCG,* nous avons pensé qu'elle pourrait

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur,* sept. 1911 et févr. 1913, p. 163 ; — *C. R. Acad. des Sc.,* 8 mars 1909.

être éminemment apte à réaliser, sans aucun danger, et dès le plus jeune âge de l'animal sensible, une infestation — nous disons aujourd'hui une *prémunition* (1) — protectrice contre les infections accidentelles virulentes.

Mais, pour nous rendre compte de la valeur de cette hypothèse, il était indispensable de s'assurer d'abord si la prémunition par le BCG est efficace, et pour combien de temps, contre la contamination naturelle par cohabitation continue des jeunes bovins vaccinés avec des bovidés tuberculeux.

A. — *EXPÉRIENCES DE VACCINATION DES BOVINS VIS-A-VIS DE L'INFECTION PAR COHABITATION CONTINUE AVEC DES BOVINS TUBERCULEUX*

Ces expériences, commencées le 21 novembre 1912, ont dû être interrompues en août 1915 par la guerre. Néanmoins, elles ont fourni des indications qui nous furent précieuses (2).

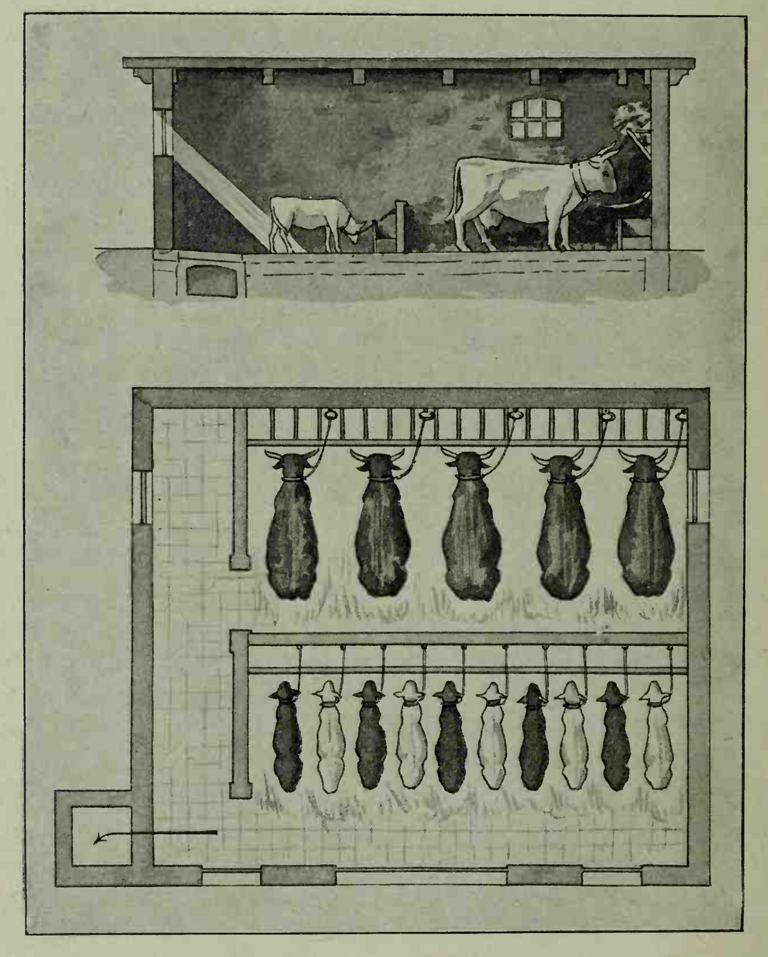
Elles ont porté sur dix génisses bretonnes âgées de neuf à dix mois, ne réagissant pas à la tuberculine, donc pouvant être considérées comme probablement indemnes de tuberculose. Quatre ont été réservées comme témoins. Les six autres reçurent, dans la veine jugulaire, une unique injection vaccinale de 20 milligrammes de bacilles d'origine *bovine,* provenant d'une culture de soixante-dixième passage sur pomme de terre biliée et âgée de deux semaines. Le même jour, ces génisses furent placées, ainsi que les quatre témoins, dans une étable spécialement aménagée pour favoriser la contamination naturelle et déjà habitée depuis deux mois par cinq vaches adultes tuberculeuses.

---

(1) Ce mot a été proposé en 1924 par EDM. SERGENT et DONATIEN pour désigner l'état d'infestation protectrice qu'on réalise dans certaines maladies dues à des protozoaires (piroplasmoses bovines en particulier).

(2) *Annales de l'Institut Pasteur, 34,* sept. 1920, p. 553.

Afin d'assurer la contamination, les vaches tuberculeuses, soumises à un changement de place hebdomadaire,



Etable disposée pour l'infection tuberculeuse expérimentale par cohabitation.

étaient attachées, comme le montre le croquis ci-dessus, immédiatement en avant de la rangée des génisses en expé-

rience. Le sol incliné de l'étable était disposé de telle sorte que les déjections des vaches tuberculeuses, entraînées par l'urine, souillaient constamment la litière et les aliments disposés dans une auge commune, sur toute la longueur du rang des génisses.

L'effectif des cinq vaches infectantes fut toujours maintenu au complet pendant les trente-quatre mois que dura l'expérience, ce qui, en raison des morts qui se produisirent, nécessita le passage de *dix* vaches présentant des signes extérieurs de tuberculose. L'autopsie révéla chez *huit* d'entre elles l'existence d'une tuberculose avancée ; chez les deux autres, on ne trouva qu'une tuberculose discrète des ganglions bronchiques et médiastinaux, excluant peut-être une contagion efficace. Un de ces animaux est resté dans l'étable pendant trente et un mois. Il faut donc admettre que seulement trois vaches atteintes de tuberculose grave ont séjourné à la fois dans l'étable pendant les essais.

Les génisses témoins, non vaccinées, ont été intercalées chacune entre deux génisses vaccinées.

Trois des génisses vaccinées, sur les six, ont reçu au bout d'un an une seconde injection vaccinante, intraveineuse, de 20 milligrammes de bacilles biliés du quatre-vingt-neuvième passage (culture âgée de vingt et un jours), et deux d'entre ces mêmes génisses ont reçu encore, douze mois plus tard, 20 milligrammes de culture du cent treizième passage.

Après dix-huit mois de cohabitation infectante, aucune des six génisses vaccinées ne réagit à la tuberculine, alors que trois témoins sur quatre sont manifestement infectés.

Une de nos génisses, vaccinée trois fois, était morte étranglée le 1er mars précédent, par suite d'un accident survenu à son collier d'attache. Son autopsie, faite immédiatement, ne permit pas de déceler la moindre lésion tuberculeuse. Les ganglions bronchiques furent prélevés en totalité, triturés et inoculés sous la peau de huit cobayes.

Le 23 juillet 1915, ces cobayes, ne présentant pas de lésions locales, sont sacrifiés et reconnus indemnes de tuberculose.

En août 1915, soit trente-deux mois après son début, nous fûmes obligés de mettre fin à l'expérience. L'autopsie de chacun de nos animaux, faite avec le plus grand soin, permit les constatations suivantes :

1° Trois témoins présentaient des lésions tuberculeuses, ganglionnaires et pulmonaires, en général peu étendues, quelques-unes caséifiées. Le quatrième témoin, qui n'avait jamais réagi à la tuberculine, était indemne.

2° Deux des trois génisses vaccinées une seule fois en 1912 ont quelques petits tubercules dans les poumons, ainsi que dans les ganglions bronchiques, médiastinaux et mésentériques.

La troisième est indemne. Ses ganglions, inoculés sous la peau de cinq cobayes, ne donnent pas la tuberculose.

3° La seule génisse vaccinée deux fois en 1912 et 1913 qui restait était absolument indemne. Ses ganglions, inoculés sous la peau de cinq cobayes, n'ont pas tuberculisé ces derniers.

4° Les deux génisses vaccinées trois fois en 1912, 1913 et 1914, étaient indemnes. Leurs ganglions inoculés, pour chacune, sous la peau de six cobayes, ne renfermaient aucun bacille infectant.

Nous devions conclure de ces expériences *que le bacille bilié, inoculé à dose convenable dans les veines des bovidés sains, confère à ces animaux une tolérance qui se manifeste non seulement vis-à-vis de l'inoculation expérimentale d'épreuve, mais aussi à l'égard de la contamination par cohabitation étroite et continue dans les étables infectées.*

Toutefois, *cette tolérance, apparemment liée à la présence des bacilles avirulents dans l'organisme, n'excède pas dix-huit mois après une unique vaccination. Mais elle peut être entretenue par des revaccinations effectuées chaque année et qui sont, par elles-mêmes, inoffensives.*

Dès lors, nous estimions désirable que l'utilisation du bacille bilié fût essayée dans quelques centres d'élevage sur un certain nombre de très jeunes animaux qu'on laisserait dans les troupeaux ou dans les étables infectés, sans les séparer des bovins adultes contaminés.

Nous nous proposâmes donc de réaliser cet essai dans quelques exploitations agricoles bien surveillées et de refaire des expériences de laboratoire qui eussent pour objet de préciser le mode le plus pratique, et le plus efficace en même temps, de prémunition.

B. — *EXPÉRIENCES DE PRÉMUNITION DES JEUNES BOVINS PAR UNE SEULE INOCULATION SOUS-CUTANÉE DE « BCG »*

1° Les réactions tuberculiniques chez les animaux vaccinés

A maintes reprises, au cours de nos précédentes recherches, nous avions été frappés de la rapidité avec laquelle cessaient de réagir à la tuberculine nos animaux vaccinés par voie intraveineuse, alors même que ceux-ci restaient parfaitement tolérants (jusqu'au maximum de dix-huit mois) vis-à-vis des bacilles virulents, également introduits par voie intraveineuse ou absorbés par cohabitation étroite et continue avec des bovidés tuberculeux.

Nous pensions alors que cette tolérance devait être liée à la présence des bacilles avirulents dans l'organisme et qu'elle cessait lorsque l'élimination de ces bacilles par les voies normales d'excrétion (glande hépatique, intestin et glandes mammaires) était achevée.

S'il en était ainsi, on devait essayer de prolonger cette période d'imprégnation vaccinale en introduisant les bacilles avirulents non plus dans les veines, *mais sous la peau,* — procédé d'ailleurs plus simple et plus pratique, moins aléatoire aussi, chez le veau, que l'absorption par

les voies digestives, — et en renouvelant l'injection sous-cutanée *tous les ans,* puisqu'elle est inoffensive.

C'est ce que nous avons tenté en 1921 par l'expérience suivante (1) :

EXPÉRIENCE. — Seize génisses bretonnes âgées de sept à huit mois. indemnes de tuberculose, sont divisées en deux lots : huit d'entre elles reçoivent l'inoculation vaccinale *dans les veines,* les huit autres la reçoivent *sous la peau du fanon.*

Les épreuves à la tuberculine sont pratiquées, pour tous les animaux de chaque lot, deux mois et six mois après l'inoculation. Elles donnent les résultats que voici :

Premier lot : Inoculation vaccinale pratiquée dans les veines

TUBERCULINATION :

	Après 2 mois	Après 6 mois
Réaction positive..........	3	0
Réaction douteuse.........	1	0
Réaction négative.........	4	8

Deuxième lot : Inoculation vaccinale pratiquée sous la peau du fanon

TUBERCULINATION :

	Après 2 mois	Après 6 mois
Réaction positive..........	8	5
Réaction douteuse.........	0	3
Réaction négative.........	0	0

La constatation est nette : les animaux vaccinés par inoculation *sous la peau* conservent la faculté de réagir positivement à la tuberculine plus longtemps que les animaux vaccinés dans les veines.

Nous avons de multiples raisons d'admettre que *cette persistance de la sensibilité à la tuberculine est corrélative de la vie symbiotique du bacille tuberculeux avec les éléments cellulaires, non point fixes, mais fixés.*

De cette vie symbiotique résulte un complexe cellulaire, analogue au *lichen* qui est le *produit de la symbiose d'une*

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 38,* mai 1924.

algue et d'un champignon. Lorsque ce complexe est réalisé, et tant qu'il subsiste, tant qu'il échappe aux actions défensives phagocytaires, l'organisme dont il est le parasite réagit d'une façon caractéristique vis-à- vis de nouveaux apports de tuberculine ou de bacilles : c'est ce que nous appelons le « phénomène de Koch », parce que son observation a conduit Robert Koch à la découverte de la tuberculine.

Il apparaît donc que la résistance aux infections ou aux réinfections tuberculeuses — résistance naturelle ou artificiellement provoquée — doive se traduire, comme l'infection elle-même, par la sensibilité à la tuberculine.

Par suite, *la réaction tuberculinique positive ne peut plus être considérée comme un critérium d'infection. Elle est bien plutôt,* chez les bovidés comme chez l'homme, *un critérium d'immunité.* Elle révèle seulement l'existence, quelque part dans l'organisme qui réagit, d'un foyer actif ou latent, récent ou ancien, *de vie symbiotique d'un bacille, virulent* ou *non virulent, avec quelque cellule lymphatique, macrophage ou cellule géante.*

De ce fait, *elle perd* définitivement, sinon tout intérêt, du moins *toute importance diagnostique,* puisque le jour où tous les sujets, hommes ou animaux sensibles à la tuberculose, seront, dans un but de prophylaxie, artificiellement imprégnés de bacilles avirulents, il pourra leur arriver de réagir de la même manière que les sujets infectés.

2° Sort des bacilles-vaccins introduits sous la peau

Si l'on injecte à un bovidé indemne de tuberculose, sous la peau du fanon, une dose faible de bacilles-vaccins, telle que 2 mgr. 5, *on n'observe aucune réaction locale autour du point inoculé et, à aucun moment, dans la suite, l'animal ne réagit à l'épreuve de la tuberculine.* Cette dose est insuffisante pour lui conférer une résistance appréciable à l'infection ultérieure par injection intraveineuse de bacilles virulents.

Par contre, si la quantité de bacilles-vaccins injectée est plus considérable, de 50 à 100 milligrammes, il se produit presque immédiatement une lésion locale sur l'évolution et la persistance de laquelle nous reviendrons plus loin.

Cette lésion n'a aucune tendance à suppurer, et elle finit le plus souvent par disparaître sans laisser de traces.

Pourtant une génisse, qui avait ainsi reçu dans le fanon 50 milligrammes de bacilles-vaccins et qui, dix mois plus tard, fournit une intradermo-réaction positive, conservait autour du point inoculé une lésion d'allure kystique, grosse comme un œuf de pigeon, légèrement fluctuante et flottant librement dans le tissu cellulaire conjonctif. Une ponction à la seringue, après rasage de la peau, permit d'en retirer environ 1 cc. 1/2 de liquide séreux, faiblement opalescent, ne renfermant aucun leucocyte, mais riche en bacilles granuleux imparfaitement colorables au Ziehl. Une partie de ce liquide, dilué dans 2 centimètres cubes d'eau stérile, est inoculé sous la peau de la cuisse à quatre cobayes. Les quatre cobayes sont restés indemnes de toute lésion locale ou ganglionnaire. Sacrifiés trois mois plus tard, ils furent trouvés parfaitement sains.

Retenons pour l'instant que *cette inoculation massive de bacilles-vaccins est immédiatement, et reste ultérieurement, inoffensive.*

Il nous a paru intéressant de rechercher si des bacilles tuberculeux virulents, placés dans les mêmes conditions,

c'est-à-dire soustraits à l'action directe des leucocytes, subissaient la même dégradation.

Nous savons déjà que de tels bacilles, enfermés dans des sacs de collodion dont l'étanchéité doit être absolue, et placés dans le péritoine de lapins, non seulement ne se multiplient pas, mais cessent après quelques mois d'être inoculables. Pour réaliser l'expérience chez le bœuf, nous avons chargé, sous le vide, des *billes de pierre ponce* de 10 millimètres de diamètre, d'une émulsion concentrée de bacilles bovins virulents. La charge retenue par une bille était de 2 mgr. 5 de bacilles.

Après incision de la peau du fanon d'un bovidé neuf et dilacération du tissu conjonctif sous-cutané à l'aide de la canule d'un gros trocart, une bille ainsi chargée a été refoulée profondément sous la peau, par la lumière de la canule. La plaie opératoire, scellée par des agrafes de Michel, s'est cicatrisée par première intention. On percevait facilement le corps étranger mobile dans le tissu conjonctif et, autour de lui, une faible réaction cellulaire.

A aucun moment, c'est-à-dire après un, trois et six mois, l'animal n'a réagi à la tuberculine.

Six mois après l'insertion de la bille, celle-ci fut enlevée très aisément par une incision simple à son niveau. Elle n'était retenue que par quelques faibles adhérences conjonctives. Une coque continue, d'à peine 1 millimètre d'épaisseur, l'entourait, exactement appliquée à sa surface, sans interposition de liquide. Le raclage de la face interne de cette capsule ne montrait aucun leucocyte. La bille fut écrasée et triturée au mortier d'agate dans 5 centimètres cubes d'eau physiologique. Le produit de cette trituration montrait au microscope un nombre considérable de bacilles dont beaucoup était granuleux, mais faciles à colorer par le Ziehl. Injecté sous la peau de quatre cobayes, il laissa ces animaux indemnes.

Quant au bovidé porteur de cette bille, il fut inoculé, le jour même de l'enlèvement de celle-ci, avec *5 milligrammes de bacilles virulents,* par voie intraveineuse. Il succomba

cinquante-huit jours après à une granulie pulmonaire aiguë, n'ayant, par conséquent, acquis aucune résistance.

C'est donc que, dans les conditions de cette expérience, aucune symbiose ne s'était établie entre les bacilles et les cellules, de sorte que le « *phénomène de Koch* », traduisant la résistance aux réinfections, ne pouvait pas se manifester.

Nous avons pu constater d'ailleurs que, même chez le cobaye, la mise en évidence de ce « phénomène » est corrélative de la dose de bacilles de réinfection :

Expérience. — Quatre cobayes reçoivent sous la peau de la cuisse droite 0 mgr. 1 de bacilles virulents (pesés à l'état frais). Dix-huit jours plus tard, alors que la lésion locale évolue, ils reçoivent, en même temps que quatre témoins, sous la peau de la cuisse gauche, 0 mgr. 02 des mêmes bacilles. Trente jours après cette inoculation, alors que les témoins présentent tous le ganglion inguinal caractéristique, dur et mobile, aucun des quatre cobayes réinfectés avec cette faible dose n'a présenté de lésion locale nécrotique. La peau, autour du point inoculé, reste souple, sans trace d'infiltration sous-jacente, et les ganglions inguinaux sont imperceptibles.

Dans de pareilles conditions, les bacilles de réinfection sont donc fort bien tolérés.

Par contre, si la dose de bacilles réinjectés est sensiblement égale ou plus grande que celle qui a réalisé la première infection, l'organisme tuberculeux ne les supporte pas. Il s'en débarrasse par la formation rapide d'un abcès qui se vide bientôt à l'extérieur, puis se cicatrise. C'est alors le *phénomène de Koch* typique, tel qu'on l'observe chez les bovidés réagissant à la tuberculine auxquels on injecte, sous la peau, une forte dose de bacilles, même peu virulents.

Il arrive sans doute souvent que des bovidés réagissant à la tuberculine, spontanément contaminés, offrent une résistance considérable aux réinfections, même massives. Nous en trouvons un remarquable exemple dans l'expérience que voici :

Expérience. — En 1922, nous possédions une génisse de quatre ans en excellent état d'embonpoint, qui réagissait depuis deux ans à l'épreuve tuberculinique renouvelée tous les six mois et que nous avions maintenue pendant tout ce long délai complètement isolée de toute contamination de voisinage.

La guérison spontanée ne s'étant donc pas produite, nous lui inoculons, dans la veine jugulaire, 5 milligrammes de bacilles bovins virulents, dose qui produit constamment une tuberculose aiguë mortelle dans le délai maximum de soixante jours.

Dès la neuvième heure après l'inoculation, la température monte à 41°5 et l'animal est pris de tremblements avec violents accès de toux. La fièvre reste élevée pendant six jours, mais diminue peu à peu, et tout rentre dans l'ordre. L'appétit et l'embonpoint se maintiennent. Quatre mois après, la génisse est abattue. On trouve, à l'autopsie, sept nodules tuberculeux, gros comme des grains de millet, dans un ganglion trachéo-bronchique, et un tubercule caséo-calcaire, de la grosseur d'un grain de chènevis, à l'extrémité antérieure du poumon droit.

Les organes de la cavité splanchnique sont indemnes. On prélève avec des instruments stériles un des ganglions mésojéjunaux, un des ganglions en bordure de l'artère colique, le ganglion de la valvule iléo-cæcale et un ganglion hépatique. Tous ces ganglions, d'aspect et de volume normaux, sont triturés séparément et leur suc exprimé et injecté sous la peau de seize cobayes (quatre pour chaque ganglion). Un mois après, tous ces cobayes sans exception sont porteurs de l'adénite spécifique et la moitié d'entre eux ont des lésions d'inoculation suppurées.

Il est évident que, chez notre génisse, ce sont les petits tubercules de son ganglion trachéo-bronchique et de son poumon droit qui la sensibilisaient à la tuberculine, et il est fort probable que ce sont les bacilles de réinfection, si aisément tolérés par elle, que nous avons retrouvés dans les ganglions, en apparence sains, de sa cavité splanchnique. Mais, ce que nous voulons surtout retenir de cette observation, c'est que notre génisse, atteinte de lésions bénignes de tuberculose depuis plus de deux ans, s'est montrée capable de supporter, sans que sa maladie soit aggravée, une réinfection artificielle par plus de deux cents millions de bacilles de grande virulence.

3° Expériences de vaccination des bovidés par inoculation sous-cutanée massive de BCG.

L'examen critique des faits qui précèdent, ainsi que les résultats des multiples essais réalisés par nous, et dont il serait trop long de relater tous les détails, nous ayant montré les avantages manifestes de la vaccination par voie sous-cutanée, en un seul temps, par une dose massive de notre bacille avirulent, non tuberculigène (BCG), nous avons réalisé, de 1919 à 1924, la série d'expériences que voici :

Protocole. — Vingt génisses bretonnes de sept à huit mois, indemnes de tuberculose, sont réparties en deux lots :

Douze sont vaccinées et *huit*, maintenues dans les mêmes conditions, servent de témoins.

Les douze génisses du premier lot, numérotées de 1 à 12, sont divisées en six groupes de deux animaux (1-2, 3-4, 5-6, etc., etc.). Chaque groupe occupe un box isolé du suivant.

Les numéros impairs reçoivent, dans la profondeur du tissu conjonctif du fanon, une seule inoculation de 100 milligrammes de BCG émulsionnés dans 10 centimètres cubes d'eau physiologique.

Les numéros pairs sont inoculés de la même manière, mais avec 50 milligrammes de BCG dans 10 centimètres cubes d'eau physiologique.

Nous décidons qu'un témoin sera affecté à chacun de ces six groupes et que l'inoculation virulente d'épreuve sera faite aux animaux de chacun de ces groupes, respectivement un, trois, six, douze, quinze et dix-huit mois après la vaccination, *en même temps qu'à son témoin.*

a) *Réaction des animaux à l'inoculation vaccinale*

Elle fut la même avec 50 et 100 milligrammes.

1° Réaction locale. — Vingt-quatre heures après l'inoculation, on constate, dans le tissu conjonctif, l'existence d'une masse œdémateuse molle, grosse comme une noix ou un œuf de poule. Les jours suivants, cette masse se densifie, devient dure, lisse, mobile. Chez quelques animaux (deux sur douze), un œdème de nouvelle formation réapparaît du treizième au dix-huitième jour et semble empâter la petite tumeur ; puis tout rentre dans l'ordre. Cette lésion n'a aucune tendance à suppurer.

Un de nos vaccinés (n° 10) mort, vingt-cinq jours après l'inoculation, de gastrite ulcéreuse, nous a permis d'étudier la structure de la tumeur à ce moment. C'était une masse dure comme du caoutchouc, longue de 5 centimètres, épaisse de 2, formée de tissu fibreux, lardacé, emprisonnant des îlots de nécrose de couleur jaune d'or mat, ressemblant à s'y méprendre à de vieilles lésions tuberculeuses d'un ganglion. Ces îlots sont entourés chacun d'une coque résistante dont le contenu, qui s'énuclée facilement, contient un nombre considérable de corps bacillaires assez mal colorables.

La lésion vaccinale, ainsi constituée sous la peau, diminue lentement de volume. Elle reste perceptible au sixième mois et tend à disparaître du dixième au dix-huitième. Elle est toujours indolore.

2° Réaction générale. — La plupart de nos animaux (neuf sur douze) n'ont présenté aucune élévation de température, aucun trouble de la santé ni de l'appétit. Chez 25 % d'entre eux (trois sur douze), nous avons constaté, du quinzième au dix-huitième jour, une poussée fébrile assez forte (de 38°6 à 40°5) s'accompagnant de tristesse et

d'anorexie. La fièvre dure cinq ou six jours, puis disparaît, et l'état général redevient excellent (fig. 1). Cette hyperthermie tardive rappelle exactement ce que nous constations lors de nos essais de vaccination par voie intraveineuse. Elle résulte sans doute d'une septicémie bacillaire consécutive au passage d'un plus ou moins grand nombre de corps microbiens dans la circulation sanguine.

3° Réaction tuberculinique. — Nous avons jugé préférable de ne pas soumettre nos animaux vaccinés à des épreuves périodiques de tuberculine par voie sous-cutanée, afin de ne pas modifier leur état de résistance ou de sensibilisation par une accoutumance intempestive. L'intradermoréaction n'ayant pas, du moins au même degré, le même inconvénient, nous l'avons exclusivement pratiquée.

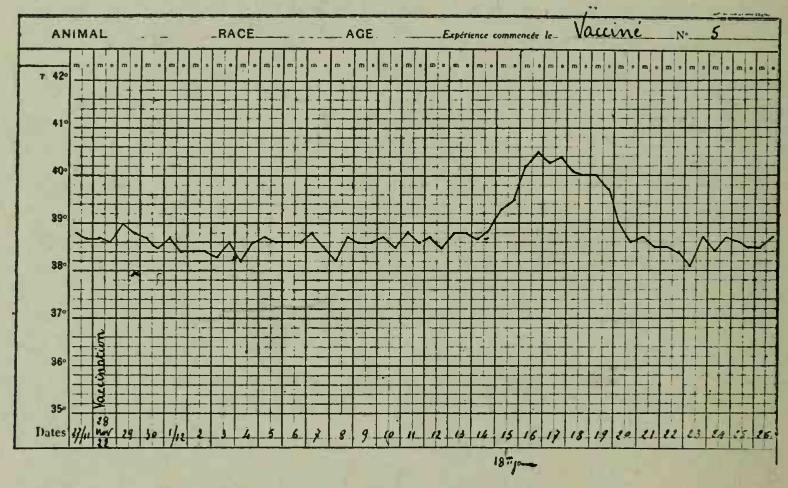


Fig. 1.

Cette réaction reste positive tant que persiste la lésion vaccinale du tissu conjonctif, du moins tant que celle-ci demeure perceptible au toucher. Elle ne devint négative

qu'à partir du sixième mois chez deux animaux sur sept (29 %). Au douzième mois, un seul réagissait positivement.

b) *Réaction des témoins à l'inoculation d'épreuve*

Nous avons utilisé pour nos inoculations d'épreuve un bacille bovin isolé directement par nous d'une lésion pleurale d'abattoir, sur milieu de Pétroff, et dont 1/250e de mil-

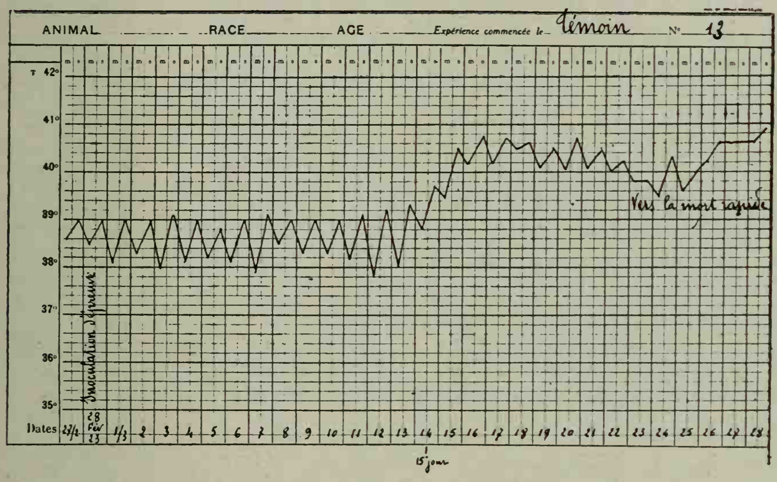


Fig. 2.

ligramme tue le cobaye dans le délai de quatre-vingt-dix jours après injection sous la peau.

La dose employée pour les bovidés a été uniformément de 5 milligrammes (pesés à l'état frais) inoculés dans la *veine jugulaire.*

Chez nos bovidés, l'inoculation d'épreuve n'a jamais été suivie d'une réaction thermique immédiate. Ce n'est qu'après une période d'incubation de treize à quinze jours qu'on voit brutalement se manifester une violente hyper-

thermie (2°), en même temps que l'état général devient moins bon. La température reste élevée, la toux est fréquente, le nombre des mouvements respiratoires augmente jusqu'à 80 et plus. La mort survient du trentième au quarante-cinquième jour (fig. 2). Elle est déterminée par une granulie pulmonaire massive.

Quelques témoins, par exception, ont fait une élévation de température plus précoce, du quatrième au sixième jour

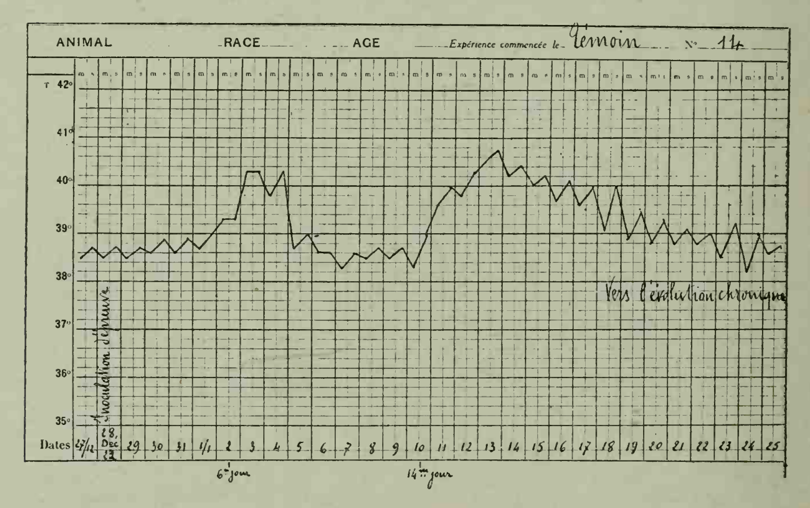


Fig. 3.

(40°), pendant au maximum trois jours ; puis tout rendre dans l'ordre jusqu'au treizième ou quinzième jour, délai après lequel l'ascension thermique ordinaire débute (fig. 3). Mais, chez ces animaux, le tableau clinique change. Après une hyperthermie qui dure huit à douze jours, avec tendance quotidienne à la baisse, l'état général semble s'améliorer ; la respiration est plus facile, la température redevient presque normale. Toutefois, les accès de toux persistent et les lésions de tuberculose miliaire évoluent, ne provoquant la mort qu'après plusieurs mois. Cependant

elles sont toujours largement constituées dès la fin du deuxième mois.

La réaction thermique hâtive, ainsi observée chez quelques animaux neufs après l'inoculation virulente intraveineuse, nous paraît traduire un état particulier de résistance dont la cause nous échappe. Peut-être est-il dû à une très minime infection bacillaire préexistante, que la tuberculine n'a pas révélée.

c) *Réaction des vaccinés à l'inoculation d'épreuve*

Chez les bovidés vaccinés, l'inoculation d'épreuve est toujours suivie immédiatement d'une violente réaction ther-

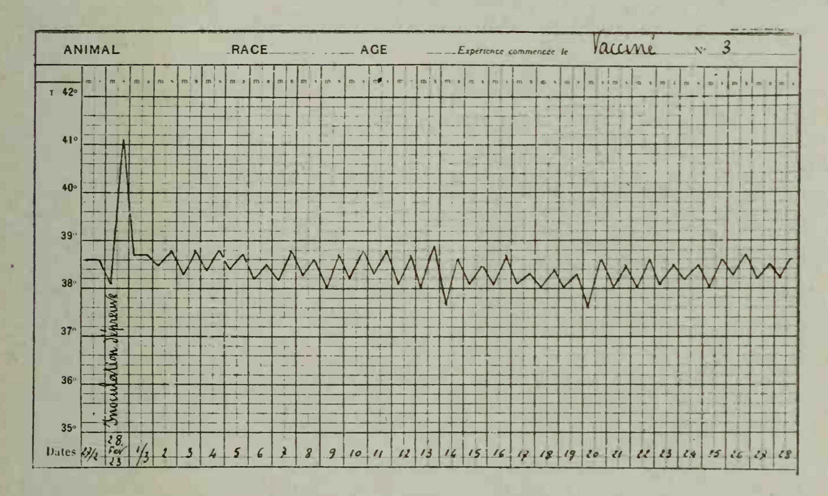


Fig. 4.

mique (40°5-41°), dont le maximum est constaté de neuf à douze heures après l'injection intraveineuse des bacilles virulents (fig. 4). Quelquefois cette réaction disparaît très vite, ou bien elle persiste de trois à six jours en s'effaçant graduellement (fig. 5) ; le plus souvent, au bout de vingt-

quatre heures, tout est rentré dans l'ordre et, à aucun moment, dans la suite, la santé des animaux ne sera trou-

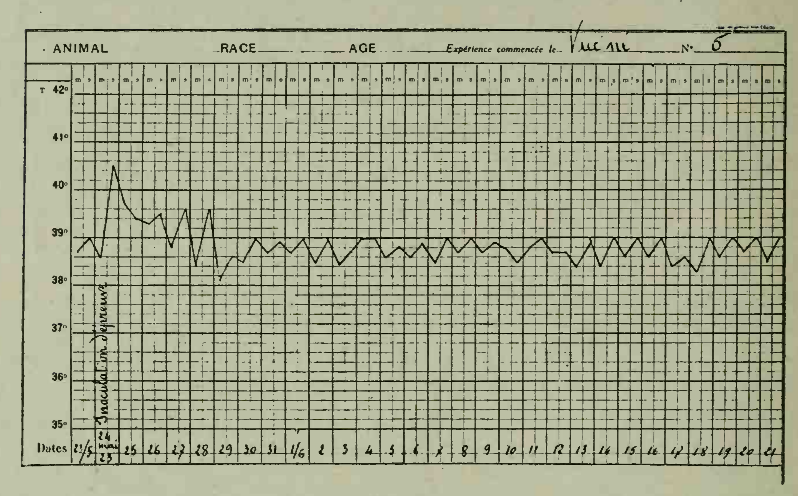


Fig. 5.

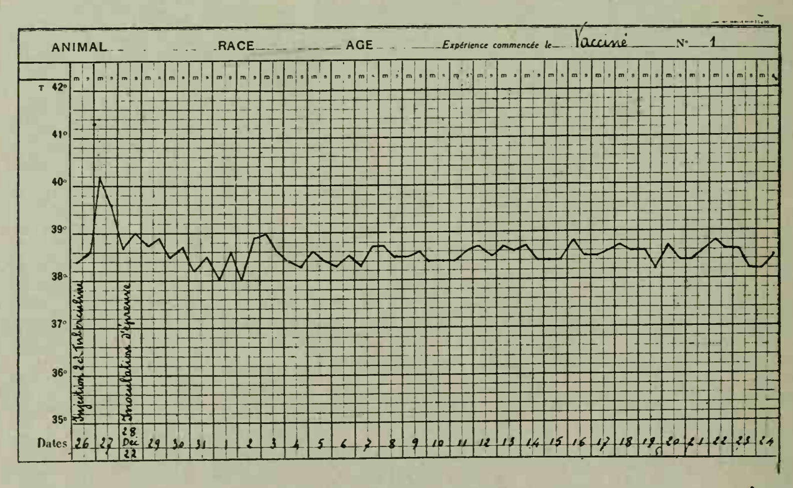


Fig. 6.

blée. Rien ne pourra laisser soupçonner l'épreuve extrêmement sévère qu'ils ont subie.

Cette réaction brutale, immédiate, est constante, même chez les vaccinés qui, quelques jours avant l'épreuve virulente, ont une indradermo négative. Elle est certainement de nature tuberculinique, et en voici la preuve (fig. 6) :

EXPÉRIENCE. — Trente-six heures avant l'inoculation virulente, chez un vacciné, nous injectons sous la peau 3 centimètres cubes de tuberculine diluée. La réaction thermique se développe de la dixième à la quinzième heure après l'injection. Vingt-quatre heures plus tard, nous faisons l'inoculation d'épreuve avec les bacilles virulents. Celle-ci n'est suivie d'aucune hyperthermie, ainsi que le montre la figure 6. C'est exactement ce que l'on observe chez les bovidés tuberculeux qui réagissent fortement à une première tuberculination et qui ne réagissent plus si on leur réinjecte la même dose de tuberculine deux ou trois jours après.

d) *Résultats des expériences pour chaque groupe de bovidés vaccinés*

GROUPE I. VACCINÉS N°s 1 ET 2 ; TÉMOIN N° 13. — Les deux vaccinés sont éprouvés, en même temps que le témoin, *un mois après la vaccination.*

Le *témoin 13* est sacrifié, très amaigri, soixante jours après l'épreuve. Son autopsie montre une tuberculose miliaire des poumons avec des tubercules à tous les stades, depuis la tête d'épingle jusqu'au grain de chènevis caséeux.

Le *vacciné n° 2* est éprouvé, bien qu'il ait, de temps en temps, des accès de toux résultant de ce qu'il était atteint de bronchite vermineuse. Il émettait un jetage muco-purulent contenant des embryons de strongles. Nous avons essayé sans succès de le traiter par des injections phéniquées, intrachéales. L'animal se cachectisa de plus en plus et succomba cinq mois et sept jours après l'inoculation d'épreuve.

Son autopsie, hormis les désordres causés par les parasites, ne permit pas de déceler la moindre lésion tuberculeuse. Le ganglion prétrachéo-bronchique gauche est prélevé, trituré, exprimé, et le produit inoculé sous la peau de

quatre cobayes. Trente jours plus tard, les quatre cobayes sont porteurs de l'adénite spécifique.

Cette observation tire un intérêt particulier de ce fait qu'il s'agit d'un animal chez lequel, malgré son état complet de déchéance ayant abouti à la mort par cachexie, la protection vaccinale a tout de même empêché l'évolution de la tuberculose virulente.

Le *vacciné n°* 1, resté en parfait état, est abattu *douze mois après l'épreuve.* Il est complètement indemne de tuberculose. Le ganglion prétrachéo-bronchique gauche est prélevé, trituré, exprimé, et le produit inoculé sous la peau de quatre cobayes.

Quarante-cinq jours après, les quatre cobayes, qui ne présentent aucune adénite, sont sacrifiés. L'examen le plus minutieux ne révèle chez eux aucune lésion tuberculeuse. Nous reviendrons tout à l'heure sur ce fait, auquel nous attachons une grande importance.

Groupe II. Vaccinés n°s 3 et 4 ; Témoin n° 14. — Les deux vaccinés sont éprouvés, en même temps que le témoin, *trois mois après la vaccination.*

Le *témoin n° 14* meurt quarante-quatre jours après l'inoculation : granulie pulmonaire massive.

Les *vaccinés 3 et 4,* en excellent état, sont abattus *onze mois après l'épreuve.* Ils sont indemnes de tuberculose. Leurs ganglions prétrachéo-bronchiques gauches sont prélevés, triturés, exprimés, et les produits inoculés séparément sous la peau de quatre cobayes. Quarante-cinq jours après, les quatre cobayes inoculés avec le ganglion du vacciné n° 3 sont sacrifiés et trouvés indemnes. Par contre, ceux inoculés avec le ganglion du vacciné n° 4 sont porteurs de l'adénite spécifique.

Groupe III. Vaccinés n°s 5 et 6 ; Témoin n° 15. — Les deux vaccinés sont éprouvés, en même temps que le témoin, *six mois après la vaccination.*

Le *témoin 15,* en très mauvais état, incapable de se tenir

debout, est sacrifié soixante jours après l'inoculation d'épreuve. Tuberculose miliaire des deux poumons avec foyers d'hépatisation.

Les *vaccinés 5 et 6,* en excellent état d'embonpoint, sont abattus *huit mois après l'épreuve.* Ils sont trouvés indemnes de tuberculose. Leurs ganglions trachéo-bronchiques gauches sont inoculés séparément sous la peau de quatre cobayes ; quarante-cinq jours plus tard, les huit cobayes sont porteurs de l'adénite spécifique.

Groupe IV. Vaccinés nos 7 et 8 ; Témoins nos 16 et 16 *bis.* — Les deux vaccinés sont éprouvés, en même temps que les témoins 16 et 16 *bis, douze mois après la vaccination.* (En raison de ce long délai d'une année, nous avons cru nécessaire de prendre deux témoins.)

Le *témoin 16* meurt trente-deux jours après l'inoculation : granulie pulmonaire massive.

Le *témoin 16 bis,* réduit à l'état de squelette, meurt cinquante-huit jours après l'inoculation : tuberculose miliaire suraiguë.

Les *vaccinés 7 et 8,* en excellent état, sont abattus *trois mois après l'épreuve.* Ils sont trouvés indemnes de tuberculose. Leurs ganglions prétrachéo-bronchiques gauches sont inoculés séparément sous la peau de quatre cobayes. Quarante-cinq jours après, les huit cobayes sont porteurs de l'adénite spécifique.

Groupe V. Vacciné n° 9 ; Témoin n° 17. — Le vacciné n° 10 est mort tout au début de l'expérience, vingt-cinq jours après la vaccination, de gastrite ulcéreuse.

Le *vacciné n° 9* est éprouvé, en même temps que son témoin 17, *quinze mois après la vaccination.*

Le *témoin 17* meurt cinquante-quatre jours après l'inoculation : tuberculose miliaire aiguë.

Le *vacciné n° 9,* en excellent état, est sacrifié pour la boucherie *deux mois après l'épreuve.* Son autopsie, faite en présence de M. Bossut, vétérinaire-directeur de l'abat-

toir de Lille, ne permet de déceler aucune trace de tuberculose, bien que les ganglions bronchiques et médiastinaux paraissent un peu volumineux et succulents à la coupe.

Groupe VI. Vaccinés n°s 11 et 12 ; Témoin n° 18. — Les deux vaccinés sont éprouvés, en même temps que le témoin, *dix-huit mois après la vaccination.*

Le *témoin 18* meurt quarante-deux jours après l'inoculation : granulie pulmonaire massive.

Après l'inoculation d'épreuve, le *vacciné n° 11* fait la réaction thermique immédiate que nous avons précédemment signalée, puis tout rentre dans l'ordre.

Le *vacciné n° 12* n'a pas fait cette réaction. C'est à peine si, dans les quatre jours qui ont suivi, sa température s'est élevée un peu au-dessus de la normale. Par contre, du treizième au dix-huitième jour, il fait une hyperthermie assez marquée (39°8), puis sa santé redevient parfaite.

Ces deux vaccinés 11 et 12 sont abattus *deux mois après l'inoculation virulente.*

Le *vacciné n° 11* est tout à fait indemne de tuberculose. Ses ganglions bronchiques et médiastinaux sont un peu plus volumineux et plus mous que d'ordinaire.

A l'ouverture de la cavité thoracique du *vacciné n° 12,* on constate que les deux poumons sont incomplètement affaissés. Leur consistance est ferme. La coupe montre le tissu pulmonaire dense, scléreux, partout perméable, mais de teinte un peu pâle. On n'y trouve aucune lésion tuberculeuse. Les ganglions bronchiques et médiastinaux, doublés de volume, sont fermes. Ils contiennent des îlots blancs, grisâtres, entourés d'une zone sanguinolente, presque hémorragique, sans follicules tuberculeux visibles.

Cette dernière autopsie est intéressante à plus d'un titre. On ne peut mettre en doute que, chez cet animal, les lésions de sclérose ganglionnaire et pulmonaire ne soient la conséquence de l'inoculation d'épreuve. Elles indiquent que ce vacciné depuis dix-huit mois est arrivé au délai-limite de sa

tolérance vis-à-vis des germes virulents, bien que sa résistance soit encore suffisante pour l'empêcher de contracter une forme de tuberculose granulique aiguë telle qu'en montre son témoin.

Les observations de nos deux derniers vaccinés attestent en outre que, si la persistance de la lésion vaccinale locale reflète en quelque sorte l'état de tolérance vis-à-vis des bacilles virulents, cet état de tolérance se prolonge manifestement deux et trois mois après que la lésion vaccinale locale s'est effacée.

Revenons enfin sur une constatation faite sur deux de nos animaux des groupes I et II.

Nous avons déjà dit que, *chez les vaccinés par voie intraveineuse,* nous retrouvions les bacilles d'épreuve, vivants et virulents, dans les ganglions bronchiques, *douze et dix-huit mois après l'inoculation.*

Or, chez nos animaux vaccinés par voie sous-cutanée, nous constatons que, douze mois après l'épreuve chez l'un (n° 1), onze mois après chez l'autre (n° 3), les ganglions bronchiques ne sont plus virulents.

Quelle autre interprétation pourrait-on donner de ce fait, si ce n'est que la vaccination sous-cutanée massive confère aux animaux qui y sont soumis une plus grande aptitude à éliminer les bacilles virulents surajoutés, et, conséquemment, qu'elle est plus efficace (en même temps que plus pratique) que l'inoculation vaccinale par voie intraveineuse ?

C. — *PRINCIPES D'UNE NOUVELLE PROPHYLAXIE DE LA TUBERCULOSE BOVINE BASÉE SUR LES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX QUI PRÉCÈDENT*

Les faits que nous avons rapportés ci-dessus démontrent, mieux encore que ceux exposés dans nos recherches antérieures, la possibilité de conférer aux jeunes bovins, pour une période de temps qui peut s'étendre à plus d'une d'une année, une résistance manifeste à l'égard de l'infection tuberculeuse, alors même que, de un à quinze mois après la vaccination, cette infection est réalisée de la manière la plus grave, la plus constamment et rapidement mortelle, c'est-à-dire *par voie intraveineuse, avec une dose massive de bacilles très virulents.*

Ils apportent également la preuve de l'innocuité parfaite de notre bacille-vaccin. Ce bacille a perdu toute aptitude à provoquer la formation de tubercules. Il est, même à doses fort élevées, inoffensif pour toutes les espèces animales. Il se comporte dans les organes comme un véritable saprophyte, incapable de récupérer sur place sa virulence. Son élimination éventuelle, par le lait ou par l'intestin, n'offre aucun danger pour l'homme ni pour les autres animaux domestiques ou sauvages. Sa dissémination dans les milieux extérieurs ne peut occasionner aucun dommage.

Ce sont là de précieuses qualités que ne possède aucun des bacilles humains, bovins, équins, aviaires, — tous, à des degrés divers, virulents et tuberculigènes, — dont l'emploi comme vaccins a été proposé par divers expérimentateurs (Behring, R. Koch et Schütz, Th. Smith, Mac Fadyean, S. Arloing, H. Vallée) et dont la dispersion dans la nature ne peut pas être dépourvue d'inconvénients.

Chacun sait, en effet, que l'une des principales raisons qui ont fait écarter jusqu'ici l'emploi de ces bacilles comme

« bovo-vaccins » par les éleveurs, est la crainte, d'ailleurs fort justifiée, de répandre l'infection tuberculeuse parmi d'autres espèces animales, particulièrement chez l'homme (surtout chez l'enfant), et aussi chez le porc, ou encore chez les petits mammifères rongeurs (rats, souris) et chez les oiseaux qui servent trop souvent de véhicules aux infections d'étables ou de basses-cours (1).

Avec notre *bacille BCG,* rien de semblable ne peut être redouté. Nous avons même d'excellentes raisons de croire (on en trouvera plus loin les preuves) que sa large utilisation contribuera à raréfier la *tuberculose-maladie* en généralisant, surtout chez les jeunes sujets, l'*infection latente par un bacille vivant, avirulent et non tuberculigène.*

Pour nous, en effet, — nous l'avons affirmé et démontré dès 1906, — l'immunité antituberculeuse (ou si l'on préfère la résistance aux réinfections) est liée à la présence de quelques bacilles peu nombreux et peu virulents dans l'organisme. Tant que celui-ci reste ainsi *parasité,* sans que ce parasitisme entraîne des désordres cellulaires ou fonctionnels graves, les réinfections, — pourvu qu'elles ne soient ni trop fréquentes, ni trop massives, — n'auront sur lui d'autre effet que d'accroître sa sensibilisation (ou son intolérance) vis-à-vis des corps microbiens bacillaires quels qu'ils soient, vivants ou morts, et vis-à-vis de la tuberculine.

Mais cette immunité cesse dès que la symbiose initiale « vaccinante » cesse elle-même d'exister, soit que les bacilles vaccinants aient été détruits par les processus nor-

(1) Les bacilles normaux, même peu virulents, tués par le chauffage, par les antiseptiques (chlore, iode, formol, fluorure de sodium) ou par immersion prolongée dans la glycérine, dont l'emploi comme vaccin a été également tenté, sont, en général, assez bien tolérés. Nous avons pu constater par de nombreuses expériences, dont quelques unes sont déjà anciennes (*Annales de l'Institut Pasteur,* avril 1914), que les jeunes bovins auxquels on injecte de tels bacilles acquièrent un faible degré de résistance aux infections virulentes d'épreuve, mais cette résistance fléchit très vite et ne saurait être comparée à celle beaucoup plus solide et relativement durable que réalisent les bacilles *vivants.* Il en est de même pour les animaux sains auxquels on injecte préventivement, dans la circulation veineuse, de la tuberculine à haute dose, des extraits bacillaires ou des émulsions de lipoïdes bacillaires.

maux de digestion cellulaire, soit qu'ils aient été éliminés par les émonctoires naturels des microbes (bile, intestin, glandes mammaires). Et alors les bacilles virulents de réinfection, s'il en existe déjà qui soient restés intacts, ou s'il en est introduit de nouveaux dans un organisme dont l'immunité est ainsi éteinte, reprennent ou gardent toute leur valeur de bacilles pathogènes, telle qu'ils l'auraient vis-à-vis d'un organisme vierge de toute infection antérieure.

S'agit-il là d'une véritable *immunité*, au sens que les bactériologistes donnent à ce mot, c'est-à-dire d'un état réfractaire à la maladie ?

Nous estimons que ce n'est pas niable, car cette immunité est parfaitement analogue à celle que réalisent les virus-vaccins vivants atténués, tels que le vaccin jennerien, le vaccin charbonneux, celui du rouget ou celui de la rage. Elle est, comme celle que déterminent ces virus-vaccins, plus ou moins durable suivant la nature, la quantité et la virulence des germes qui la produisent.

Il serait étrange qu'on exigeât d'un vaccin antituberculeux autre chose que ce qu'on exige d'un vaccin anticharbonneux par exemple, c'est-à-dire d'être *efficace* et *inoffensif*. Chacun sait que l'immunité acquise par la vaccination contre le charbon ou contre le rouget ne dure guère plus d'un an, et que celle acquise par la vaccination jennérienne ou par la vaccination antirabique s'efface peu à peu dans l'espace d'environ sept années. Pourquoi en devrait-il être autrement pour l'immunisation artificielle contre la tuberculose ?

Il est seulement vrai que celle-ci se heurte à une difficulté que ne connaissent pas les autres : c'est qu'*elle est difficilement applicable*, au moins en l'état actuel de la plupart des élevages, *aux sujets adultes*, parce que ceux-ci sont trop souvent, et à des degrés divers, alors même qu'ils ne réagissent pas à la tuberculine, déjà tuberculisés ou infectés par *quelques bacilles virulents*. Chez de tels sujets, l'injection de bacilles-vaccins, comme d'ailleurs celle d'autres bacilles virulents ou atténués (ou même morts),

détermine un accroissement de la sensibilité à la tuberculine qui est rendu manifeste par l'apparition du « phénomène de Koch ».

Il est donc préférable, pour cette raison, d'instituer méthodiquement la vaccination contre la tuberculose en s'adressant aux tout jeunes sujets, dès les premiers jours qui suivent leur naissance, avant qu'ils aient été exposés à des occasions d'infections abondantes, ou même discrètes, mais répétées, par des bacilles virulents.



Telles sont les considérations qui, étayées par nos expériences, nous ont décidés à accepter les généreuses propositions qui nous ont été faites d'essayer les effets préventifs de notre bacille-vaccin BCG dans des exploitations agricoles depuis longtemps gravement infectées de tuberculose.

Dès les premiers jours de 1921, M. Lallemant, alors préfet de la Seine-Inférieure, mis, à la suite d'une conférence, au courant de nos recherches, voulut bien nous offrir l'accès d'une des fermes dépendant de son administration. Presque aussitôt après, M. Le Grand, conseiller général du même département, mit à notre disposition son importante exploitation de Gruville.

Avec le concours de l'Office agricole départemental, l'aide précieuse de M. Richart, vétérinaire-directeur du service sanitaire, et de M. Marcel Boissière, vétérinaire à Valmont, nous avons pu entreprendre une importante série d'essais que nous n'avons pas cessé de poursuivre.

Des expériences de même nature ont été faites aussi en Seine-et-Oise, grâce à l'obligeance de M. Pierre de Chézelles et au concours de M. Brinet, vétérinaire à Magny-en-Vexin.

Le problème que nous nous proposions de résoudre était le suivant :

« *Dans une exploitation infectée de tuberculose, sans changer quoi que ce soit au mode d'existence ni à l'habitat des animaux, sans modifier les méthodes usuelles d'élevage des jeunes, est-il possible, par le jeu normal des naissances, en vaccinant les nouveau-nés dans les quinze premiers jours de leur vie, et en les revaccinant chaque année, de purger de tuberculose* (1) *cette exploitation dans un délai de cinq ans ?* »

Au début de nos opérations, en janvier et au cours de l'année 1921, nous avions pensé, sans rien connaître des essais effectués par H. Vallée dans un sens un peu différent (mais procédant de la même idée) et qu'il a publiés en 1924 (2), de créer sous la peau des animaux *une lésion locale persistante et active.*

A cet effet, vingt-huit veaux, nés dans les deux fermes de Seine-Inférieure, ont subi, dans le premier mois de leur naissance, l'insertion, dans le tissu conjonctif sous-cutané du fanon, d'une *bille de pierre ponce* de 10 millimètres, chargée, sous le vide, d'une émulsion concentrée de bacilles-vaccins.

Des essais parallèles, effectués au laboratoire, nous permettaient de suivre la destinée des bacilles ainsi immobilisés et protégés. Nous avons pu constater qu'ils se dégradent rapidement et que la résistance des veaux ainsi traités à l'épreuve expérimentale virulente disparaît très vite, de même que leur aptitude à réagir à la tuberculine.

Nous avons donc abandonné cette méthode et, pour ne pas faire perdre à nos veaux le bénéfice de l'immunité partielle qui pouvait leur avoir été conférée par la bille, nous les avons tous vaccinés en 1922, en même temps que les autres nouveau-nés, par inoculation intraveineuse de

---

(1) Nous entendons par tuberculose la *tuberculose-maladie,* contagieuse et évolutive, entraînant, de quelque manière que ce soit, des pertes economiques pour l'éleveur. Nous excluons naturellement l'*infection latente,* non manifestée par des lésions folliculaires ou par des tubercules.

(2) *Académie des Sciences,* 2 janvier 1924.

20 milligrammes de BCG, dose dont nous connaissions l'efficacité par nos expériences de 1920.

A partir de janvier 1923, mieux éclairés par les constatations que nous avions pu faire et qui ont été relatées ci-dessus, nous avons employé exclusivement la méthode d'inoculation préventive *par voie sous-cutanée.*

Nous pouvons affirmer que *cette intervention est absolument inoffensive.* A aucun moment les animaux qui l'ont subie dans les quinze premiers jours de leur naissance n'ont éprouvé le moindre malaise. Ils sont tous demeurés en bonne santé.

Le lecteur que ce problème de l'éradication de la tuberculose du bétail dans les étables ou dans les troupeaux infectés intéresse, trouvera dans un récent mémoire de MM. Guérin, A. Richart et M. Boissière, publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (mars 1927), tous les détails de la vaste expérience poursuivie par eux depuis 1921 chez M. Le Grand, dans son domaine de Gruville.

Ils avaient successivement vacciné :

En 1921	22	veaux
1922	15	—
1923	11	—
1924	13	—
1925	23	—
1926	26	—

soit, au total, 110 veaux.

Tous ceux de ces animaux que l'on conservait pour reconstituer le cheptel ou pour l'engraissement furent revaccinés chaque année (1).

(1) On se demande peut-être pourquoi nous avons adopté la revaccination *annuelle*, alors que la résistance conférée par une première inoculation se prolonge, d'après nos expériences, au moins jusqu'à dix-huit mois. A ceci nous répondons que l'opération étant inoffensive, nous croyons préférable de ne pas attendre la limite de son efficacité.

A cette raison, on peut ajouter un argument d'ordre psychologique : depuis Pasteur, ceux qui s'adonnent à l'élevage savent qu'ils peuvent, par une vaccination annuelle, préserver leur bétail de quelques-unes des graves maladies qui le décimaient jadis. Il est donc désirable, pour la prévention de la tuberculose, de conserver ce terme passé à l'état d'habitude et de n'apporter ainsi aucun trouble à la vie économique des exploitations agricoles.

Ceux de 1921 avaient été vaccinés par la méthode de la pastille de pierre-ponce dont il a été parlé ci-dessus, revaccinés en 1922 par l'inoculation intraveineuse de 20 milligrammes de BCG, puis, les années suivantes, par inoculation unique sous-cutanée de 50 milligrammes.

Les veaux nés en 1922 furent vaccinés à leur naissance par injection intraveineuse unique de 1 à 2 milligrammes et revaccinés ensuite chaque année par inoculation sous-cutanée de 50 milligrammes.

A partir du début de 1923, tous les veaux furent vaccinés par cette dernière méthode, avec la même dose.

En 1924, sept bœufs et deux génisses nés en 1921 et deux bœufs nés en 1922, tous vaccinés à leur naissance et revaccinés chaque année, ont été livrés à la boucherie et soigneusement examinés. Aucun ne présentait de lésion tuberculeuse.

En 1925, on abattit dans les mêmes conditions une génisse née en 1921 et quatre bœufs nés en 1922, vaccinés et revaccinés chaque année. Ils étaient parfaitement indemnes.

En 1926, douze bœufs et deux génisses (un bœuf né en 1922, neuf bœufs et deux génisses nés en 1923 et deux bœufs nés en 1924), tous également vaccinés et revaccinés, furent abattus pour la boucherie. Aucun ne présentait de lésion tuberculeuse.

Le 6 mars 1926, il restait dans la ferme quarante-deux bovins des cinq générations précédentes (dix bœufs et trente-deux femelles), qui furent tous revaccinés : sept de 1921 pour la sixième fois, huit de 1922 pour la cinquième, cinq de 1923 pour la quatrième, huit de 1924 pour la troisième et quinze de 1925 pour la deuxième ; plus les vingt-six, nés en 1926, vaccinés une seconde fois.

De leur expérience, MM. C. Guérin, A. Richart et M. Boissière ont tiré les conclusions que voici :

« Indépendamment des cinquante-huit vaches et génisses vaccinées et revaccinées, qui peuplent actuellement (janvier 1927) l'étable de Gruville, et qui se sont substituées successivement, et avec le minimum de frais, à l'ancien effectif

tuberculeux, trente bovidés vaccinés et revaccinés (vingt-cinq bœufs et cinq vaches) nés et élevés dans cette exploitation infectée, sont arrivés, au cours de l'expérience, au terme de leur carrière économique, c'est-à-dire à l'abattoir, *sans avoir contracté la tuberculose.*

« *Parmi ces trente derniers animaux, seize étaient nés de mères tuberculeuses et avaient été nourris, pendant leurs premiers mois, avec le lait de la mère non bouilli.* De plus, toutes les mesures d'isolement et de désinfection avaient été suspendues.

« Il ne reste plus qu'à rappeler les trois qualités que doit posséder une méthode de prophylaxie pour entrer dans la pratique courante, savoir : *simplicité, innocuité, efficacité.*

« Il est inutile d'insister sur la simplicité d'une intervention qui consiste en une inoculation sous-cutanée renouvelée chaque année.

« L'innocuité du BCG est surabondamment démontrée par ce fait que des animaux naissants, vaccinés en 1921, puis revaccinés au cours de trois et quatre années consécutives, ont été trouvés à l'abatage indemnes de toute lésion tuberculeuse. Nous sommes autorisés à en conclure que le BCG est incapable, même dans l'organisme d'origine, celui du bœuf, de redevenir virulent.

« Ajoutons que la croissance normale et l'engraissement des animaux vaccinés et revaccinés n'ont nullement été influencés, puisque les rendements en boucherie des bœufs abattus ont été de 47 à 53 %.

« Quant à l'efficacité, les résultats de l'expérience que nous venons de relater permettent de considérer le problème, tel qu'il était posé au début de nos essais, et que nous avons énoncé plus haut, comme pratiquement résolu. »

*
**

Il importe que les éleveurs soient mis le plus tôt possible en état d'être protégés contre l'infection tuberculeuse bovine par des moyens plus efficaces que ceux, aussi draconiens qu'inopérants, que la législation actuelle en matière de police sanitaire met à leur disposition.

Celle-ci prescrit, il est vrai, l'isolement des animaux tuberculeux ou même réagissant positivement à la tuberculine, mais elle ne pourvoit pas aux moyens de rendre cet isolement complet et réel.

Elle ordonne bien la désinfection des étables contaminées, mais elle est muette sur les mesures à appliquer lorsque cette désinfection est pratiquement impossible en raison de la défectuosité ou de la vétusté des locaux.

Sans doute, les efforts tentés depuis les brillantes campagnes de Bang en Danemark, de Nocard en France, en vue de la prophylaxie de la tuberculose bovine par la tuberculination du bétail, ont produit quelques utiles effets. Mais les déceptions des vétérinaires qui ont appliqué systématiquement, avec le plus de soin, la *méthode de Bang,* sont devenues nombreuses dans tous les pays, bien que cette méthode ait certainement contribué à réduire notablement la morbidité tuberculeuse. C'est qu'il est arrivé maintes fois que des animaux, reconnus indemnes par l'absence de réaction à la tuberculine, mais provenant d'étables contaminées et qui avaient été introduits dans des milieux où toute contagion intérieure était évitée, ont manifesté cependant, après des temps variables, souvent après un vêlage, une réaction tuberculinique positive. De tels soi-disant « échecs de la *méthode de Bang* » sont aisément explicables aujourd'hui que nous savons avec quelle lenteur une infection bacillaire discrète crée parfois le parasitisme cellulaire symbiotique qui, seul, rend l'organisme qui l'héberge sensible à la tuberculine. Chez le bovin,

comme chez l'homme, *la réaction tuberculinique peut ne devenir positive que de longs mois, parfois plusieurs années après que la contamination s'est réalisée.*

On ne peut donc pas compter sur la tuberculine pour écarter les sujets suspects. Et, dans ces conditions, il paraît assurément préférable de vacciner tout le cheptel, en commençant par les très jeunes animaux, qui sont beaucoup plus sensibles que les adultes à l'infection bacillaire et auxquels, ainsi que nous l'avons établi, il est possible de conférer une résistance manifeste et suffisamment durable à l'égard des contaminations graves, même artificiellement provoquées.

III

EFFETS DU « BCG » SUR LES RONGEURS DE LABORATOIRE

ESSAIS DE PRÉMUNITION DE CES ANIMAUX CONTRE L'INFECTION TUBERCULEUSE EXPÉRIMENTALE

(*en collaboration avec* A. Boquet *et* L. Nègre) (1)

L'extrême sensibilité des rongeurs de laboratoire, surtout du cobaye et du lapin, à l'infection tuberculeuse qui peut être réalisée et entretenue, chez ces petits animaux, par *quelques unités* de bacilles virulents, rend particulièrement difficile leur prémunition.

Cependant celle-ci, comme le démontrent les expériences relatées dans ce chapitre, peut être manifestement obtenue en se plaçant dans les conditions que nous allons essayer de définir. Mais elle n'est jamais durable. Elle ne produit des effets protecteurs vis-à-vis des infections expérimentales que pendant quelques semaines ou, au plus, quelques mois. Et il n'est pas possible de mesurer son efficacité, ni la durée de celle-ci, vis-à-vis des contaminations naturelles, car l'infection du cobaye, et aussi celle du lapin, par

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 35,* sept. 1921, p. 561 ; *36,* sept. 1922, p. 625 ; *38,* mai 1924, p. 399.

cohabitation dans les cages avec des animaux de même espèce, tuberculeux, est exceptionnelle à ce point que l'on peut dire que, chaque fois qu'on l'observe, elle est l'effet d'un hasard.

On a donc, depuis longtemps, pris l'habitude, dans les laboratoires, d'injecter *sous la peau du cobaye* ou *dans la veine marginale de l'oreille du lapin,* un centième ou un millième de milligramme de bacilles *bovins* de virulence moyenne, c'est-à-dire respectivement 400.000 ou 40.000 bacilles. De telles doses, relativement minimes, déterminent chez tous les animaux, neufs ou déjà vaccinés avec le BCG, des lésions si étendues et si graves que la résistance des vaccinés finit toujours par fléchir après une lutte de plus ou moins longue durée. Toutefois, chez les vaccinés, les lésions prennent un caractère très particulier de « lésions de résistance » circonscrites et à marche lente.

Dans ces modes d'infection ou d'épreuve, il n'y a rien qui puisse être comparé aux effets d'une contamination naturelle. Or, c'est de ceux-ci qu'il faudrait se rapprocher le plus possible pour apprécier l'efficacité d'une méthode de vaccination sur des animaux qui — l'expérience le prouve — peuvent être sûrement infectés et contracter une tuberculose mortelle en cinq à huit mois par l'inoculation (intraveineuse au lapin, sous-cutanée au cobaye) de quarante bacilles, soit un millionième de milligramme de culture essorée, pesée à l'état frais.

C'est pourquoi nous préférons, surtout chez le cobaye, recourir au procédé si simple et si pratique d'infection *par instillation oculaire,* que nous avons proposé et étudié depuis 1913 avec C. Guérin et V. Grysez (1), et qui consiste à laisser tomber sur l'œil de l'animal, dont un aide tient les paupières légèrement écartées, une goutte d'émulsion bacillaire titrée de telle sorte que 1 centimètre cube contienne 1 centigramme de bacilles en suspension fine (donc une goutte : 0 mgr. 5). Cette méthode ne crée *aucune*

(1) *Soc. de Biol.,* 15 février 1913.

lésion locale et elle provoque, avec une parfaite régularité, d'abord la tuberculisation des ganglions du cou, qui deviennent perceptibles au toucher en vingt-cinq à trente jours, puis l'extension lente et progressive du processus tuberculeux aux poumons, ensuite aux viscères abdominaux, amenant la mort le plus souvent en quatre à cinq mois.

Nous y avons eu recours surtout pour l'épreuve de la résistance aux réinfections chez les petits animaux que nous avions essayé de vacciner par voie buccale.

EFFETS DES BACILLES « BCG » SUR LES ANIMAUX SAINS

a) Cobaye. — 1° *Inoculation sous-cutanée.* — Les faibles doses de 0 mgr. 5 à 1 milligramme (chiffres correspondant toujours à la pesée des bacilles à l'état frais) injectées en une seule fois *sous la peau* ne produisent ni abcès ni réaction ganglionnaire, seulement un peu de tuméfaction locale qui se condense en un petit noyau dur, lequel disparaît en deux ou trois semaines, sans laisser de traces.

Avec 3 ou 10 milligrammes, on voit apparaître très rapidement un œdème auquel succède un petit abcès qui, du dixième au douzième jour, s'ouvre à l'extérieur, forme un véritable chancre à bords taillés à pic, et qui suppure pendant deux à quatre semaines, puis se cicatrise. Le ganglion correspondant présente une légère tuméfaction, bientôt effacée.

L'infection ne se généralise pas. L'animal reste en parfaite santé.

L'inoculation sous-cutanée de doses, même énormes (jusqu'à 1 gramme), de BCG est parfaitement inoffensive en ce sens qu'elle est incapable de provoquer une infection tuberculeuse mortelle. Toutefois, les doses massives, à partir de 1 centigramme, provoquent l'apparition, sur le foie, la rate et les poumons, de petits follicules tuberculeux qui

guérissent spontanément et disparaissent après quelques semaines sans laisser de traces. *Ces tubercules ne sont jamais réinoculables.* Leur présence n'altère pas la santé des animaux.

Il importe de signaler que l'inoculation de fortes doses de BCG provoque fréquemment des infections par *microbes de sortie*, pasteurellose ou autres, qui sont rapidement mortelles.

Si, à l'autopsie, des lésions viscérales sont découvertes, on doit éviter de les confondre avec celles de la pseudo-tuberculose des rongeurs, due au cocco-bacille de MALASSEZ et VIGNAL, bien étudiée et décrite depuis par G. RAMON (1).

Cette maladie, très fréquente dans les élevages, peut être aisément confondue avec la vraie tuberculose si l'on ne prend pas soin de faire un examen microscopique après coloration par la thionine ou le bleu de méthylène phéniqué, et d'ensemencer sur gélose, où la culture se développe en vingt-quatre heures à 37°. (On ne doit pas oublier que, même dans de tels cas, il peut exister dans les lésions de pseudo-tuberculose des bacilles BCG acido-résistants.)

L'inoculation de 1 milligramme en plein derme du coussinet plantaire est intéressante. Elle détermine un œdème sensible qui persiste deux ou trois jours et qui s'efface presque complètement. Puis, du dixième au douzième jour, on voit tout à coup la surface plantaire se tuméfier de nouveau. Il s'y forme plusieurs petits ulcères superficiels d'apparence lupique. Le ganglion poplité correspondant devient volumineux ; il peut atteindre les dimensions d'un pois. La région inguinale s'empâte. Les ulcères laissent suinter une sérosité sanguinolente qui contient quelques bacilles granuleux, altérés, presque tous intraleucocytaires.

Au bout de quelques jours, la tuméfaction ganglionnaire disparaît, la lésion locale se couvre d'une croûte épaisse,

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 28,* juin 1914, p. 585.

puis se cicatrise, ne laissant d'autre trace qu'un peu d'épaississement du derme.

2° *Inoculation intrapéritonéale.* — Dans le péritoine, les petites doses sont parfaitement tolérées. A partir de 3 milligrammes, on observe une réaction épiploïque et mésentérique intense, avec formation de petits amas d'apparence nodulaire, pédiculés, constitués au centre par une agglomération de bacilles et de polynucléaires ; à la périphérie, par des cellules macrophages noyées dans un réseau de cellules conjonctives. Ces nodules, plus ou moins conglomérés, finissent par se résorber. Chez les animaux sacrifiés trois à cinq mois après l'inoculation, et qui sont d'ailleurs restés en parfait état de santé apparente, on ne les retrouve plus.

Pendant la période où ces nodules sont visibles, si on les prélève pour les triturer et qu'on les inocule sous la peau de cobayes sains, ils ne déterminent aucun engorgement ganglionnaire, ni aucune lésion tuberculeuse. Les bacilles, d'ailleurs colorables, qu'ils contiennent, sont donc restés *non virulents.*

L'inoculation de fortes doses de BCG dans le péritoine peut déterminer, comme le feraient des bacilles tués par chauffage, la formation d'abcès froids de la paroi intestinale, compliqués de péritonite adhésive et suivis de la mort de l'animal. Il est alors facile de constater que le pus de ces abcès péritonéaux, inoculé sous la peau des cobayes sains, est incapable de transmettre la tuberculose.

3° *Inoculation intracardiaque.* — Les doses de 1 à 10 milligrammes, injectées en une seule fois dans la circulation sanguine par ponction cardiaque, sous le volume de 0 cc. 5 pour les jeunes cobayes, de 1 centimètre cube pour les cobayes adultes, sont parfaitement supportées. Les premiers jours qui suivent, on n'observe rien d'anormal. Puis, tout à coup, vers le quinzième jour, apparaît une brusque tuméfaction de tout le système ganglionnaire, principalement apparente aux aines et qui persiste pendant une

dizaine de jours, puis s'efface définitivement. Les animaux sacrifiés au cours de cette période réactionnelle ne présentent aucune altération viscérale ; tous leurs organes sont apparemment sains.

Les doses plus fortes déterminent la formation de granulations tuberculeuses dans tous les viscères, surtout dans la rate, le foie et les poumons. Mais ces granulations, au lieu d'évoluer vers la caséification, régressent, puis disparaissent sans laisser de traces, pas même de sclérose et, au bout de deux à trois mois, la *restitutio ad integrum* est complète.

L'inoculation intracardiaque d'une seule dose de 2 à 5 milligrammes de BCG confère aux jeunes cobayes de 150 à 200 grammes une résistance manifeste à l'infection virulente d'épreuve si celle-ci est réalisée environ cinquante jours plus tard, par instillation oculaire de 0 mgr. 5 de bacilles virulents (une goutte d'émulsion fine à 1 centigramme par centimètre cube). Chez les animaux ainsi vaccinés et éprouvés, l'infection virulente reste localisée pendant trois à cinq mois dans les ganglions du cou. Après ce délai, l'évolution de la tuberculose se poursuit et la protection conférée par les bacilles BCG cesse.

Les inoculations préventives sous-cutanées ou intrapéritonéales uniques ou répétées de BCG se montrent en général inefficaces chez le cobaye.

4° *Introduction du BCG par voie buccale.* — L'absorption intestinale présente, chez l'animal adulte, des irrégularités qui gênent l'expérimentation. Avec les très jeunes animaux, cet inconvénient n'existe pas. C'est pourquoi nous nous sommes adressés au jeune cobaye dans l'expérience suivante :

Expérience. — Trente-six jeunes cobayes, âgés de huit à trente jours, ingèrent à la pipette six repas de 10 milligrammes chacun et quatre repas de 20 milligrammes de BCG à vingt-quatre heures d'intervalle (culture finement émulsionnée dans l'eau physiologique avec des billes de verre et titrée à 1 centigramme de bacilles par centimètre cube).

Ils sont éprouvés trois mois après par ingestion de deux repas infec-

tants, chacun de 5 milligrammes de tuberculose bovine virulente, à vingt-quatre heures d'intervalle, en même temps que six témoins qui sont tous morts entre soixante-dix et cent dix jours, avec des lésions de tuberculose généralisée à tous les viscères de la cavité splanchique et aux poumons.

Parmi les vaccinés :

Un meurt le trentième jour sans lésions tuberculeuses (pasteurellose) ;

Un succombe le quarantième jour (de pasteurellose également), avec des ganglions mésentériques volumineux, sans autre lésion ;

Onze meurent du soixante-dixième au quatre-vingt-dixième jour (pasteurellose), avec adénites mésentériques et quelques petits tubercules sur la rate. Trois d'entre eux ont de rares tubercules pulmonaires translucides ;

Douze meurent du cent dixième au cent trentième jour, avec adénites mésentériques. Six d'entre eux n'avaient pas d'autres lésions. Quatre présentaient un ou deux petits tubercules sur la rate. Deux avaient des lésions de tuberculose étendues aux poumons et à la rate ;

Quatre meurent du cent quarantième au cent cinquantième jour, dont un avec adénite mésentérique sans autres lésions, et trois avec tuberculose généralisée ;

Sept survivants sont sacrifiés le deux centième jour après l'épreuve. Tous ont de l'adénite mésentérique.

Deux n'ont pas d'autre lésion. Un a de la tuberculose généralisée, et les quatre autres ne montrent que de rares petits tubercules sur les organes viscéraux.

Il est donc évident que l'ingestion préalable de BCG a permis aux jeunes cobayes de résister longtemps (pour quelques-uns pendant plus de six mois) à l'infection artificielle d'épreuve réalisée dans des conditions d'exceptionnelle gravité.

Il est très probable que, si cette infection d'épreuve avait été moins massive, plus discrète, la plupart des cobayes auraient résisté bien davantage.

*
**

b) Lapins. — L'injection sous-cutanée de petite doses de BCG (1 à 5 mgr.) est aussi bien supportée par le lapin que par le cobaye, mais la sensibilité de cet animal aux injections intraveineuses est manifestement plus grande. A partir de 20 milligrammes, on provoque parfois la formation de foyers de pneumonie dont la masse hépatisée est

bourrée de bacilles. Les animaux succombent alors après deux ou trois semaines.

Le plus souvent, on n'observe aucun signe pathologique. Mais, si on sacrifie quelques animaux pendant les premières semaines, on trouve dans leurs organes, surtout dans la rate, le foie et les poumons, des lésions folliculaires visibles à l'œil nu et qui représentent de vrais tubercules. Ces lésions guérissent spontanément et, après cinq ou six mois, on n'en retrouve plus aucune trace, pas même d'îlots de sclérose.

Si, pendant la phase où elles se manifestent, on prélève des fragments des divers organes qui contiennent ces lésions, pour les triturer et les inoculer sous la peau de cobayes sains, on constate que ces derniers restent indéfiniment indemnes et ne font aucune lésion tuberculeuse, pas même ganglionnaire.

C'est une preuve évidente de la *non-virulence* du BCG et de son inaptitude à créer des lésions tuberculeuses transmissibles en séries.

Nous avons pu faire supporter à plusieurs lapins jusqu'à 100 milligrammes de BCG en injection intraveineuse sans que leur santé soit troublée.

Il ne nous a pas paru que ces injections, à petites ou à grosses doses, par voie sous-cutanée, exercent une action protectrice bien évidente contre l'épreuve d'infection virulente par voie intraveineuse (un centième de milligramme de bacille bovin).

Par contre, il est manifeste que l'inoculation *intraveineuse* unique de 20 milligrammes et, mieux encore, de 30 milligrammes de BCG protège le lapin contre une infection tuberculeuse mortelle en cinquante à soixante-quinze jours pour les témoins. Mais cette protection s'efface peu à peu et disparaît aux environs du sixième mois. A partir de ce moment, les bacilles d'épreuve restés dans l'organisme déterminent des lésions rapidement évolutives.

Nous avons cherché à suivre la production des anticorps

dans le sang d'un lapin, inoculé le 20 janvier 1922 avec 50 milligrammes de bacilles biliés dans la veine marginale de l'oreille. Voici les résultats que nous avons obtenus :

Le 2 février,	soit après 13 jours, le sérum de ce lapin contenait, par centimètre cube...		5	unités d'anticorps
Le 13 février,	soit après	24 jours.............	200	—
Le 1er mars,	—	39 —	300	—
Le 15 mars,	—	54 —	100	—
Le 6 avril,	—	76 —	20	—
Le 25 avril,	—	95 —	0	—

La proportion d'anticorps s'accroît donc pendant environ trois mois après l'injection massive de bacilles biliés, puis elle décroît rapidement. Il ne semble cependant pas que ces variations quantitatives correspondent à une diminution de la résistance vis-à-vis de l'épreuve virulente, car les lapins se comportent de la même manière si l'épreuve est faite seulement trois mois, au lieu d'un mois après l'injection vaccinale.

La disparition des anticorps n'indique pas non plus que tous les bacilles biliés ont été résorbés ou éliminés par les voies naturelles d'excrétion (foie et intestin principalement), car si l'on pratique une injection intraveineuse de 0 cc. 04 de tuberculine brute dans les veines du lapin, alors que la réaction de fixation est devenue négative, l'animal présente l'hyperthermie caractéristique et, les jours suivants, son sérum renferme de nouveau, et cela pendant près d'un mois, jusqu'à cent unités d'anticorps.

Ceux-ci disparaissent ensuite graduellement.

Nous avons aussi naturellement cherché à nous rendre compte s'il était possible de vacciner les jeunes lapins par absorption buccale de BCG.

Voici l'une de nos expériences.

Expérience. — *Douze jeunes lapins,* âgés de quinze à vingt et un jours, ingèrent à la pipette *dix repas,* chacun de 20 milligrammes de bacilles-vaccins, à vingt-quatre heures d'intervalle. Ils sont éprouvés trois mois plus tard par *deux repas infectants* de 10 milligrammes de tuberculose bovine virulente, en même temps que *trois témoins.*

L'un des témoins est sacrifié le soixante-dixième jour. Son autopsie montre une adénite mésentérique et quelques granulations à centre caséeux sur l'intestin grêle.

Un second témoin est sacrifié le cent vingtième jour : adénite mésentérique volumineuse et tubercules disséminés à la surface des deux poumons.

Le troisième témoin est sacrifié le cent trentième jour : adénite mésentérique, nombreux tubercules sur l'intestin grêle (iléon surtout), gros foyers caséeux sur le poumon droit et quelques tubercules sur le poumon gauche.

Parmi les vaccinés :

Six sont sacrifiés le cent trentième jour, en très bon état. *Deux* ont une adénite mésentérique scléreuse, moins prononcée que chez les témoins, et quelques rares granulations sur l'intestin grêle. *Trois* présentent les mêmes lésions avec, en plus, un petit tubercule sur un poumon. Le *sixième* a quelques petits tubercules du volume d'un grain de millet sur les deux poumons.

Les *six survivants,* restés également en parfait état, sont sacrifiés à la fin du sixième mois après l'épreuve. Tous ont une adénite mésentérique *scléreuse.* Trois n'ont pas d'autre lésion ; trois ont quelques rares tubercules sur les poumons.

L'absorption — répétée plusieurs fois — de bacilles BCG par la voie buccale est donc susceptible de conférer aux jeunes lapins une résistance considérable aux infections massives artificiellement réalisées par la même voie.

IV

EFFETS DU « BCG » SUR LES SINGES

EXPÉRIENCES DE VACCINATION DES SINGES CONTRE LA TUBERCULOSE

(*en collaboration avec* R. WILBERT)

Plusieurs essais préliminaires nous avaient fourni la preuve de l'innocuité, pour les petits singes (*Macacus sinicus* et *cynomolgus*), du BCG absorbé soit par injection sous-cutanée, soit par injection intrapéritonéale à des doses de 1 à 5 milligrammes. Mais, avant d'étendre les essais de vaccination préventive qui avaient pu être tentés sur quelques jeunes enfants dont nous parlerons plus loin, il nous a paru indispensable de pouvoir faire d'abord, en nombre suffisant, des expériences sur des singes de diverses espèces, et particulièrement sur des singes anthropoïdes, tels que les chimpanzés, dont l'extrême sensibilité à l'infection tuberculeuse hors de leur pays d'origine est bien connue.

Mais, en raison même de la facilité avec laquelle ces singes se contaminent dans les ménageries et les jardins zoologiques, au contact de l'homme bacillifère, une telle étude ne pouvait être entreprise que dans un pays tropical, où les singes pussent être conservés longtemps en bon

état de santé et autant que possible à l'abri des sources de contagion d'origine humaine.

Nous avons heureusement pu utiliser à cet effet les ressources que pouvait mettre à notre disposition une filiale de l'Institut Pasteur récemment créée en Guinée française, près de Kindia, station de chemin de fer qui relie le port de Conakry au Niger.

Notre collaborateur R. Wilbert, directeur de ce laboratoire, s'est chargé de diriger sur place les recherches dont nous avions élaboré ensemble le programme et de pratiquer l'autopsie des animaux. Ces recherches, commencées en septembre 1923, ont fait l'objet d'un mémoire que les *Annales de l'Institut Pasteur* ont publié en août 1925 (1).

On s'est d'abord préoccupé de voir comment les singes de diverses espèces réagissaient aux inoculations ou aux ingestions de fortes doses de BCG.

Il fut ainsi possible de se rendre compte de leur parfaite tolérance. Même 250 milligrammes absorbés *per os* en cinq doses de 50 milligrammes chacune, de deux en deux jours, ne déterminaient aucun trouble intestinal ou autre.

Comme on expérimentait sur des animaux de tous âges, généralement adolescents ou adultes, et non plus sur des jeunes, nous avons décidé de nous en tenir, pour nos essais de vaccination, soit à une seule dose de 50 milligrammes injectée sous la peau, soit à cinq doses de 50 milligrammes administrées chacune de deux en deux jours, par voie buccale. Pour l'ingestion, les bacilles, finement émulsionnés, étaient incorporés à de la pulpe de bananes ou d'autres fruits.

Les virus d'épreuve étaient les mêmes que ceux que nous utilisons à Paris : une souche d'origine humaine, dite *Ratti* (HR), et une souche d'origine bovine, dite *Vallée* (BV). Nous avons pu nous assurer tout d'abord qu'on infectait constamment les singes de toute taille et de tous âges, avec des doses de *un cent millième de milligramme*

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 39,* août 1925, p. 641.

de HR ou de *BV* injectées *sous la peau,* soit environ quatre cents bacilles, ou bien par l'*ingestion de deux doses de un millième de milligramme chacune* (soit environ quarante mille bacilles) absorbées à quarante-huit heures d'intervalle. Chez les singes ainsi infectés, la mort survient généralement dans un délai de trois à six mois. Avec des doses plus fortes de cultures virulentes, la durée de la maladie est notablement abrégée.

Nous nous sommes surtout efforcés de réaliser la prémunition contre l'infection en quelque sorte « familiale » que détermine sûrement une cohabitation étroite et continue, dans une même cage, entre singes, les uns *vaccinés,* les autres *infectés* et semeurs de bacilles, d'autres *neufs,* servant de témoins.

C'est cette expérience que nous avons voulu instituer sur une assez vaste échelle pour qu'elle soit aussi concluante que possible. Il n'est pas sans intérêt d'en rapporter les détails et d'en résumer les résultats. Elle a porté au total sur quinze chimpanzés (trois vaccinés, cinq infectés, sept témoins) et cinquante-six pithéciens (seize vaccinés, vingt infectés, vingt témoins).

A. — *CHIMPANZÉS*

I. — *VACCINÉS*

1° *Gertrude* (Troglodytes niger, femelle, six ans), a reçu une première fois *sous la peau,* le 29 septembre 1923, 5 centigrammes de BCG.

Mise en cohabitation dans une même cage avec *Emilie* (infectée) et *Tonio* (témoin), à partir du 14 avril 1924.

Transférée le 11 juillet 1924 dans une plus grande cage, où elle cohabite avec *Rose* et *Butor* (vaccinés) ; *Emilie, Ida, Hector, Babiole, Loulou* (infectés) ; *Tonio, Jacques, Ginette, Koro, Thécla, Catherine* et *Junon* (témoins).

Revaccinée par ingestion de 0 gr. 25 de BCG en cinq ingestions de 0 gr. 05 chacune, du 3 au 11 décembre 1924, et éprouvée en même temps le 6 décembre, par inoculation sous-cutanée de 0 milligr. 1 BV. Maintenue en cobabitation ; est restée en parfaite santé jusqu'à fin 1925, époque à laquelle elle est morte accidentellement. Son autopsie ne révéla aucune lésion tuberculeuse.

2° *Rose* (Troglodytes niger, femelle, trois ans), a ingéré du 26 juin au 4 juillet 1924, 0 gr. 25 de BCG en 5 doses de 5 centigrammes.

En cohabitation avec les mêmes depuis le 11 juillet 1924. Revaccinée par ingestion de 0 gr. 25 de BCG en cinq doses de 5 centigrammes, du 3 au 11 décembre 1924.

Laissée en cohabitation.

Reste en parfaite santé à la date du 1er janvier 1927. (Deux ans et demi.)

3° *Butor* (Troglodytes niger, mâle, quatre ans). Vacciné et revacciné aux mêmes dates et dans les mêmes conditions que *Rose*. Eprouvé par trois ingestions de 10 milligrammes chacune de BV, les 25, 26 et 27 décembre. Reste en cohabitation et en bonne santé le 15 juin 1925.

II. — *INFECTÉS*

1° *Emilie* (Troglodytes niger, femelle, six ans), a ingéré les 12 et 14 avril 1924, chaque fois, 0 milligr. 001 de HR. *Morte* tuberculeuse le 12 novembre.

2° *Hector* (Troglodytes niger, mâle, six ans), a ingéré les 26 et 28 juin 1924, chaque fois, 0 milligr. 001 de HR. *Mort* tuberculeux le 25 novembre.

3° *Ida* (Troglodytes niger, femelle, huit ans), a ingéré les 26 et 28 juin 1924, chaque fois, 0 milligr. 001 de BV. *Morte* tuberculeuse le 28 novembre.

Ont été ajoutés, après la mort des précédents, dans la même grande cage de cohabitation, les chimpanzés ci-après, infectés avec de fortes doses de bacilles virulents :

4° *Babiole* (Troglodytes niger, femelle, six ans), a ingéré les 25, 26 et 27 novembre 1924, chaque fois, 5 milligrammes de HR (15 milligrammes au total). *Morte* tuberculeuse le 7 mars 1925.

5° *Loulou* (Troglodytes niger, femelle, quatre ans), a ingéré les 9, 10 et 11 décembre 1924, chaque fois, 5 milligrammes de BV (15 milligrammes au total). *Morte* tuberculeuse le 3 mars 1925.

III. — *TÉMOINS*

1° *Tonio* (Troglodytes niger, mâle, huit ans), a été d'abord en cohabitation avec *Gertrude* et *Emilie* depuis le 14 avril 1924, puis avec tous les précédents et les suivants à partir du 11 juillet 1924. *Mort* quelques jours plus tard, le 31 juillet, de dysenterie Shiga. Son autopsie montre qu'il est atteint de tuberculose (ganglions mésentériques).

2° *Jacques* (Troglodytes niger, mâle, quatre ans). *Mort* le 20 juillet 1924, de dysenterie Shiga. Pas de lésions tuberculeuses.

3° *Ginette* (Troglodytes niger, femelle, cinq ans). *Morte* le 31 juillet 1924, de dysenterie Shiga. Pas de lésions tuberculeuses.

4° *Koro* (Troglodytes tségo, femelle, quatre ans). *Morte* le 31 juillet 1924, péritonite. Pas de lésions tuberculeuses.

5° *Thécla* (Troglodytes niger, femelle, cinq ans). *Morte* le 5 décembre 1924, tuberculose.

Ajoutés en cohabitation le 11 décembre 1924 :

6° *Junon* (Troglodytes niger, femelle, dix ans). *Morte* tuberculeuse le 8 mars 1925.

7° *Catherine* (Troglodytes niger, femelle, cinq ans). *Morte* tuberculeuse le 10 mars 1925.

Les trois chimpanzés vaccinés : *Gertrude, Rose* et *Butor,* restent donc en bonne santé malgré la cohabitation continue depuis le 14 avril 1924 pour *Gertrude* (depuis le 11 juillet 1924 pour *Rose* et *Butor*) avec *cinq* chimpanzés *infectés, qui sont tous morts tuberculeux,* et avec *sept témoins* dont quatre sont morts tuberculeux, tandis que les trois autres succombaient à une infection accidentelle de dysenterie bacillaire.

B. — *PITHÉCIENS*

I. — Cage X

Cohabitation du 12 *février* 1924

Vacc. : *Faranah,* call. (1), mâle, sept mois ; *cinq ingestions* de 5 centigrammes BCG du 24 décembre 1923 au 1er janvier 1924. *Mort* de paludisme le 20 août 1924. Pas de lésions tuberculeuses.

Inf. : *Luce,* call., femelle, sept mois ; *deux ingestions* de 0 mgr. 001 HR les 9 et 12 janvier 1924. *Morte* le 2 mai : tuberculose, lésions moyennes.

Tém. : *Babou,* babouin, mâle, neuf mois. *Mort* le 17 avril. Tuberculose, grosses lésions.

II. — Cage XI

Cohabitation du 12 *février* 1924

Vacc. : *Akhal,* bab., mâle, deux ans et demi ; BCG, 5 centigrammes *sous-cutané,* le 28 septembre 1923. Passé le 21 septembre 1924 à la cage I *bis.* Encore en bonne santé le 15 juin 1925.

Inf. : *Pita,* call., femelle, dix mois. HR, deux ingestions de 0 mgr. 001 les 9 et 11 janvier 1925. *Morte* tuberculeuse le 20 juin 1924 ; lésions moyennes.

Tém. : *Momo,* call., mâle, huit mois. *Mort* le 28 juin 1924. Tuberculose, lésions moyennes.

(1) Call. signifie : Callitriche ; Bab. : Babouin.

III. — Cage XII

Cohabitation du 14 *février* 1924

Vacc. : *Loulou,* call., mâle, neuf mois ; *a ingéré* 25 centigr. BCG en cinq doses, du 29 octobre au 6 novembre 1923. *Mort* de pasteurellose (péricardite) le 3 août 1924. Pas de lésions tuberculeuses.

Inf. : *Uranie,* call., femelle, sept mois ; *a ingéré* 0 mgr. 001 BV les 9 et 11 janvier 1924. *Morte* le 20 juin. Tuberculose, grosses lésions.

Tém. : *Vol,* bab., mâle, dix-neuf mois. *Mort* tuberculeux le 8 décembre 1924.

IV. — Cage XV

Cohabitation du 14 *février* 1924

Vacc. : *Charlot,* Patas, mâle, dix-sept mois ; inoculation *sous-cutanée* de 5 centigrammes BCG le 28 septembre 1923. *Mort* d'hémorragie cérébrale le 28 juin 1924. Pas de lésions tuberculeuses.

Inf. : *Calliste,* call., femelle, sept mois ; *a ingéré* les 9 et 11 janvier 1924 0 mgr. 001 HR. *Morte* le 26 juin. Tuberculose, grosses lésions.

Tém. : *Jane,* bab., femelle, sept mois. *Morte* tuberculeuse, grosses lésions, le 26 juin 1924.

V. — Cage XIII

Cohabitation du 15 *février* 1924

Vacc. : *Lulu,* call., femelle, sept mois ; *a ingéré* 25 centigrammes BCG en cinq doses, du 24 décembre 1923 au 1er janvier 1924. *Morte* de dysenterie Shiga le 25 juillet 1924. Pas de lésions tuberculeuses.

Inf. : *Ivan,* Patas, mâle, treize mois ; *a ingéré* les 9 et 11 janvier 1924 0 mgr. 001 BV. *Mort* le 23 avril. Tuberculose, grosses lésions.

Tém. : *Vénus,* bab., femelle, quinze mois. *Morte* tuberculeuse le 16 juillet 1924. Lésions moyennes.

VI. — Cage XIV

Cohabitation du 15 *février* 1924

Vacc. : *Coumba,* call., femelle, huit mois, *a ingéré,* en cinq doses de 5 centigrammes, 25 centigrammes de BCG du 2 au 10 novembre 1923. *Morte* de paludisme le 9 août 1924. Pas de lésions tuberculeuses.

Inf. : *Tracas,* call., mâle, seize mois ; *a ingéré* les 9 et 11 janvier 1924 0 mgr. 001 BV. *Mort* le 28 juillet 1924. Tuberculose, lésions moyennes.

Tém. : *Tarot,* bab., mâle, six mois. *Mort* le 22 juillet 1924. Tuberculose, lésions moyennes.

VII. — CAGE III

Cohabitation du 16 février 1924

VACC. : *Balourd,* bab., mâle, deux ans ; injection *sous-cutanée* de 5 centigrammes BCG le 16 février 1924. Encore vivant, en bonne santé, le 15 juin 1925.

INF. : *Lafus,* Cercocèbe call., mâle, quatre ans, *a ingéré* les 14 et 16 février 0 mgr. 001 BV. *Mort* le 24 juin 1924. Tuberculose généralisée.

TÉM. : *Cabot,* call., mâle, trois ans. *Mort* le 25 juillet 1924. Tuberculose, grosses lésions.

VIII. — CAGE I

Cohabitation du 18 février 1924

VACC. : *Dalla,* Cercocèbe fulig., femelle, quatre ans ; inoculation *sous-cutanée* de 5 centigrammes BCG le 18 février 1924. *Morte* de pasteurellose, forme pneumonique, le 6 août. Pas de lésions tuberculeuses.

INF. : *Brac,* bab., mâle, trois ans, inoculation *sous-cutanée* de 0 mgr. 000.01 BV le 12 février 1924. *Mort* tuberculeux le 21 août 1924.

TÉM. : *Caraba,* call., femelle, six ans. *Morte* tuberculeuse, grosses lésions, le 3 juillet 1924.

IX. — CAGE II

Cohabitation du 19 février 1924

VACC. : *Nogaï,* Cercocèbe ful., mâle, trois ans ; inoculation *sous-cutanée* de 5 centigrammes BCG le 19 février 1924. Encore vivant, bonne santé, le 15 juin 1925.

INF. : *Boké,* bab., mâle, quatorze mois ; inoculation *sous-cutanée de* 0 mgr. 000.01 HR le 16 février. *Mort* de tuberculose généralisée le 26 juin 1924.

TÉM. : *Mare,* call., femelle, trois ans. *Morte* tuberculeuse, lésions moyennes, le 27 juin 1924.

X. — CAGE IV

Cohabitation du 19 février 1924

VACC. : *Croc,* bab., mâle, quatre ans ; inoculation *sous-cutanée* de 5 centigrammes BCG le 19 février 1924. *Mort* de porocéphalose le 25 août 1924. Pas de lésions tuberculeuses.

INF. : *Bella,* call., femelle, trois ans ; *a ingéré* les 9 et 11 février 1924, 0 mgr. 001 HR. *Morte* de tuberculose généralisée le 20 mars 1924.

TÉM. : *Kabou,* bab., femelle, quatre ans. *Morte* tuberculeuse, lésions moyennes, le 30 juin 1924.

XI. — Cage II *bis*

Cohabitation du 22 *juillet* 1924

Vacc. : *Lara,* callit., femelle, un an. Inoculation *sous-cutanée* de 5 centigrammes BCG le 24 décembre 1923. *Morte* le 18 août 1924 de péritonite (suite de brutalités d'autres singes). Pas de lésions tuberculeuses.

Cobra, bab., mâle, un an. Inoculation *sous-cutanée* de 5 centigrammes BCG le 22 juillet 1924. Vit encore, en bonne santé, le 15 juin 1925.

Louve, Callit., femelle, quatorze mois. Inoculation *sous-cutanée* de 5 centigrammes BCG. *Morte* le 26 août 1924 de péritonite (mêmes conditions que *Lara*). Pas de lésions tuberculeuses.

Inf. : *Volant,* bab., mâle, neuf ans. Inoculation *sous-cutanée* 0 mgr. 000.01 BV le 27 juillet 1924. *Mort* tuberculeux, le 14 novembre 1924.

Grunn, bab., mâle, quatre ans et demi. Inoculation *sous-cutanée* de 0 mgr. 000.01 BV le 27 juillet 1924. *Mort* tuberculeux le 30 novembre 1924.

Hamza, bab., mâle, quatre ans et demi. Inoculation *sous-cutanée de* 0 mgr. 000.01 HR, le 24 décembre 1923. *Mort* tuberculeux le 26 novembre 1924.

Tém. : *Trill.,* bab., mâle, deux ans. *Mort* tuberculeux le 8 décembre 1924.

Deal., bab., mâle, quatre ans. *Mort* tuberculeux le 17 octobre 1924.

Nebir., bab., mâle, trois ans. *Mort* le 7 août 1924 de pasteurellose. Pas de tuberculose.

XII. — Cage IV *bis*

Cohabitation du 22 *juillet* 1924

Vacc. : *Coco,* bab., mâle, vingt et un mois. Inoculation *sous-cutanée* 5 centigrammes BCG le 5 novembre 1923. *Mort* de paludisme le 25 août 1924. Pas de lésions tuberculeuses.

Chipette, Call., femelle, quatorze mois. Inoculation *sous-cutanée* 5 centigrammes BCG le 24 décembre 1923. *Mort* de péritonite traumatique le 11 septembre 1924 ; pas de lésions tuberculeuses.

Kate, Cercocèbe, femelle, quatre ans. Inoculation *sous-cutanée* 5 centigrammes BCG le 24 décembre 1923. A été éprouvée le 6 décembre 1924 par inoculation *sous-cutanée* de 0 mgr. 1 BV. Vit, en bonne santé, le 15 juin 1925.

Inf. : *Zizi,* bab., mâle, dix mois. Inoculation *sous-cutanée* 0 mgr. 000.01 HR le 22 juillet 1924. *Mort* le 30 juillet d'obstruction intestinale. Pas de tuberculose.

Pote, bab., mâle, dix-huit mois. Inoculation *sous-cutanée* 0 mgr. 000.01 HR le 22 juillet 1924. *Mort* tuberculeux le 16 novembre 1924.

Dingo, patas, mâle, quinze mois. Inoculation *sous-cutanée* 0 mgr. 000.01 BV le 22 juillet 1924. *Mort* tuberculeux le 18 août 1924.

Tém. : *Kheil,* bab., mâle, douze mois. *Mort* tuberculeux le 4 décembre 1924.

Ouaou, callit., mâle, trois ans. *Mort* tuberculeux le 15 octobre 1924.

Luer, bab., mâle, deux ans. *Mort* tuberculeux le 30 novembre 1924.

XIII. — Cage I *bis*

Cohabitation du 8 *décembre* 1924

Vacc. : *Cobra,* bab., vingt mois (déjà vacciné *sous-cutané* par 5 centigrammes BCG le 22 juillet 1924, et, depuis, en cohabitation cage II jusqu'au 8 décembre. Remis en cohabitation à cette date, cage I *bis*).

Deuxième vaccination *sous-cutanée* 5 centigrammes BCG le 8 décembre 1924. Vit, en bonne santé, le 15 juin 1925.

Akhal, bab., mâle, trois ans et demi, déjà vacciné *sous-cutané* 5 centigrammes BCG le 24 décembre 1923 et, depuis le 22 juillet 1924 jusqu'au 8 décembre, en cohabitation cage II. A été éprouvé le 28 novembre 1924 par inoculation *sous-cutanée* de 1 milligramme HR.

Deuxième vaccination *sous-cutanée* 5 centigrammes BCG le 8 décembre 1924. Vit, en bonne santé, le 1er janvier 1927.

Inf. : *Orage,* bab., mâle, sept ans. Inoculation *sous-cutanée* 0 mgr. 000.01 BV le 8 décembre 1924. *Mort* tuberculeux le 2 mars 1925.

Kluck, bab., mâle, six ans, *a ingéré* les 6 et 8 décembre 1924, 0 mgr. 000.01 BV. *Mort* tuberculeux le 2 mars 1925.

Héros, bab., mâle, trois ans, *a ingéré,* les 6 et 8 décembre 1924, 0 mgr. 000.01 HR. *Mort* tuberculeux le 3 mars 1925.

Tém. : *Truc,* bab., mâle, dix-huit mois. *Mort* tuberculeux le 9 mars 1925.

Cale, bab., femelle, quatre ans. *Morte* tuberculeuse le 8 mars 1925.

XIV. — Cage V

Cohabitation du 10 *décembre* 1924

Vacc. : *Kate,* Cercop., femelle, quatre ans (déjà vaccinée *sous-cutanée* 5 centigrammes BCG le 24 décembre 1923).

Deuxième vaccination *sous-cutanée* 5 centigrammes BCG le 10 décembre 1924. Vit, en bonne santé, le 15 juin 1925.

Inf. : *Cachot,* bab., mâle, deux ans. Inoculation *sous-cutanée* de 0 mgr. 000.01 HR le 10 décembre 1924. *Mort* le 2 mars 1925, tuberculeux.

Tém. : *Carnaval,* bab., mâle, cinq ans. *Mort* tuberculeux le 3 mars 1925.

Julia, bab., femelle, trois ans. *Morte* tuberculeuse, le 10 mars 1925.

En résumé, sur *cinquante-six pithéciens* utilisés pour nos expériences, *seize ont été vaccinés,* dont :

Quatre par cinq ingestions, chacune de 5 centigrammes de BCG ;

Douze par injection unique sous-cutanée de 5 centigrammes de BCG.

Vingt ont été infectés, dont :

Dix par deux ingestions de 0 mgr. 001 chacune de BV ou de HR à quarante-huit heures d'intervalle ;

Dix par injection unique, sous-cutanée, de 0 mgr. 000.01 de BV ou de HR.

Vingt ont servi de témoins.

Sur les *dix-neuf vaccinés* entre septembre 1923 et février 1924, et qui ont tous vécu en cohabitation continue avec des pithéciens *infectés* et avec des témoins *neufs,* six étaient encore vivants et bien portants à la date du 15 juin 1925.

Onze sont morts de diverses maladies ou traumatismes :

Paludisme, trois ;

Péritonite traumatique, trois ;

Pasteurellose, deux ;

Dysenterie bacillaire, un ;

Hémorragie cérébrale, un.

Aucun d'entre eux ne présentait, à l'autopsie, la moindre lésion tuberculeuse.

Sur les *vingt infectés,* dix-neuf sont morts tuberculeux avec des lésions généralisés ou localisées aux viscères et aux ganglions abdominaux ; un avait succombé à une obstruction intestinale huit jours après avoir été infecté par inoculation sous-cutanée.

Sur les *vingt témoins, dix-neuf sont morts tuberculeux;* un est mort de pasteurellose seize jours après sa mise en cohabitation. Il ne présentait aucune lésion tuberculeuse.

Aussi longue et continue qu'ait pu être la cohabitation, comme c'est le cas pour *Akhal* (II, cage XI, puis cage I *bis*), où elle n'a pas été interrompue depuis le 12 février 1924, et aussi pour *Balourd* (VII, cage III, 16 février 1924) et pour *Nogaï* (IX, cage II, 19 février 1924), il paraît démontré qu'*une seule injection sous-cutanée de 5 centigrammes de BCG ou bien cinq ingestions de 5 centi-*

grammes chacune en huit jours (0 gr. 25 au total) suffisent à prémunir les pithéciens adultes contre l'infection par contact prolongé pendant plus d'une année avec des singes porteurs de lésions tuberculeuses sûrement infectantes pour les témoins.

Chez les singes infectés, et aux doses que nous avons employées (par ingestion, deux doses de 0 mgr. 001 à quarante-huit heures d'intervalle ; par injection sous-cutanée, une seule dose de 0 mgr. 000.01), nos souches *bovine* et *humaine* se sont montrées également virulentes pour le singe. La sensibilité de cet animal, quelle que soit l'espèce à laquelle il appartient *(Papio babouin, Cercocebus fuliginosus* ou *collaris, Cercopithecus patas* et *Callitriches),* paraît être aussi grande vis-à-vis de l'une ou de l'autre origine.

L'évolution de la maladie contractée par contact a été, chez nos témoins, souvent très rapide :

Une fois deux mois ;

Six fois trois mois ;

Douze fois entre quatre et cinq mois ;

Une seule fois elle a dépassé neuf mois.

La contamination par contact des pithéciens âgés de trois à six ans s'est effectuée à peu près aussi facilement et dans les mêmes délais que celle des singes âgés seulement de six à quinze mois.



Les conclusions suivantes se dégagent de ces expériences :

1° L'inoculation et l'ingestion de doses de BCG jusqu'à 100 milligrammes se montrent absolument *inoffensives* pour les chimpanzés et pour les pithéciens. Elles ne produisent jamais de lésions tuberculeuses et ne provoquent qu'une tuméfaction légère et fugace des ganglions lym-

phatiques. L'abcès froid, local, que déterminent les injections sous-cutanées, s'ouvre, se vide et guérit sans engorgement ganglionnaire ni aucune complication ;

2° Les chimpanzés et les pithéciens de tous âges peuvent être facilement prémunis, dans les conditions de nos expériences, soit par une seule inoculation sous-cutanée de 50 milligrammes de BCG, soit par cinq ingestions (chacune de 50 milligrammes en huit à dix jours), contre l'infection tuberculeuse à laquelle on les expose en les soumettant à une cohabitation continue et étroite avec des chimpanzés et des pithéciens artificiellement infectés et contagieux ;

3° La prémunition ainsi conférée a une durée qui s'étend au delà d'une année ;

4° Elle peut être entretenue par une nouvelle inoculation ou par de nouvelles absorptions par voie buccale de BCG répétées chaque année. L'une et les autres ne présentent aucun inconvénient.

TROISIÈME PARTIE

I

LE « BCG ». — ENTRETIEN DES CULTURES PRÉPARATION DES ÉMULSIONS VACCINALES ÉTUDE BIOCHIMIQUE

A. — *CULTURES*

La souche BCG qui a servi à toutes nos expériences sur les rongeurs de laboratoire et sur les singes et qui est utilisée, soit pour la vaccination des jeunes bovins, soit pour celle des jeunes enfants, est directement issue du deux cent trentième réensemencement d'un bacille virulent, d'origine bovine, sur pomme de terre imprégnée de bile de bœuf glycérinée à 5 %.

Ce milieu, extrêmement alcalin et riche en lipoïdes (*cholestérine 0 gr. 410 à 0 gr. 813 ‰ ; lécithine et savons neutres 0 gr. 690 à 1 gr. 317*) est, de tous ceux que nous avons essayés, le seul qui nous ait donné le résultat que nous cherchions. Il nous a permis de modifier peu à peu, graduellement, la constitution physico-chimique du bacille, sans nuire à sa vitalité ni à ses propriétés antigènes, comme le fit jadis Pasteur pour la bactéridie charbonneuse qu'il priva, par la culture en séries successives à la température de 42°5, de son aptitude à former des spores.

Nos cultures sur bile, commencées en 1906, réensemen-

cées tous les quinze jours sur le même milieu, se montraient de moins en moins tuburculigènes. Au bout de quatre années, elles n'étaient plus virulentes pour le bœuf ni pour le cobaye. Elles l'étaient encore pour le cheval et pour le lapin.

Après deux cent trente cultures successives faites en treize années, dans des conditions identiques, à 38°, notre bacille avait perdu toute aptitude à provoquer la formation de tubercules réinoculables.

Il était devenu *avirulent* pour tous les mammifères domestiques (cheval, bœuf, mouton, chien, lapin, cobaye, rat, souris) et aussi pour les oiseaux de basse-cour (poule, pigeon). On pouvait en injecter des quantités considérables, *en émulsions suffisamment fines et homogènes,* soit dans la circulation veineuse, soit dans le péritoine, ou en faire absorber par voie buccale aux animaux non tuberculeux, sans qu'il se forme, dans l'organisme ainsi infecté, la moindre lésion tuberculeuse évolutive.

A partir de ce deux cent trentième passage en milieu bilié, la culture a été entretenue sur pomme de terre + bouillon glycériné ordinaire, ou sur le *milieu synthétique de Sauton.* Nous prenons soin toutefois de reporter la semence *deux fois de suite* sur pomme de terre biliée après chaque série de dix cultures successives sur pomme de terre glycérinée ordinaire ou sur Sauton. Nous pensons ainsi maintenir plus sûrement la stabilité de la race et lui conserver, en même temps que ses caractères essentiels d'avirulence, son aptitude à émulsionner plus aisément.

La culture sur pomme de terre biliée offre un aspect très particulier. Elle ressemble à une culture de morve. Déjà, huit ou dix jours après l'ensemencement (qui doit être largement effectué en écrasant bien la semence sur toute la surface du milieu, avec une spatule de platine ou de nickel), elle forme des amas crémeux luisants, de couleur brun verdâtre, qui s'épaississent jusqu'aux environs du vingt-cinquième jour, puis cessent de croître.

Reportée sur pomme de terre + bouillon de veau gly-

cériné ordinaire, de pH = 7,2, la semence de cette culture se développe en reprenant l'aspect des cultures normales de tuberculose : masses cérébroïdes granuleuses, blanc jaunâtre ou grisâtre, légèrement humides et fragmentées.

Sur le milieu synthétique de Sauton (qu'il faut toujours ensemencer avec une pellicule de culture sur *pomme de terre + bouillon glycériné,* car la semence provenant d'une culture sur pomme de terre + bile se montre incapable de flotter en surface et de pousser en voile), l'aspect est à peu près identique à celui des cultures de bacille tuberculeux bovin sur bouillon glycériné ordinaire. La couche grumeleuse est cependant plus abondante, plus blanche, plus épaisse, plus étalée en hauteur sur les parois du vase. Le développement est plus rapide aussi. Il est à son maximum aux environs du vingt-cinquième jour.

Les cultures de BCG doivent être réensemencées tous les *vingt* ou, au plus, tous les *vingt-cinq jours.* Les tubes de pommes de terre seront placés, inclinés à angle de 10 à 15°, sur les portoirs, de telle sorte que l'extrémité inférieure de la pomme de terre reste seule au contact du bouillon.

Ballons ou tubes seront maintenus dans une étuve très exactement réglée à 38° C.

Pour la préparation des pommes de terre, il est recommandable d'en immerger pendant quelques heures les fragments (taillés à l'emporte-pièce) dans de l'eau contenant 10 grammes par litre de carbonate de soude. On les essore dans un linge et on les introduit dans des tubes étranglés de Roux (1), dont on remplit toute la partie inférieure, jusqu'à l'étranglement, avec le bouillon de veau glycériné à 5 %, dont on a ajusté le pH à 7,2.

On stérilise à 120° pendant trente minutes et on conserve les tubes, soigneusement capuchonnés, pendant trois jours à l'étuve pour s'assurer de leur pureté.

---

(1) On peut se procurer ces tubes étranglés de Roux chez Leune, 28 *bis*, rue du Cardinal-Lemoine, à Paris (V^e^).

Si l'on veut faire les cultures sur pommes de terre biliées, on prépare celles-ci de la manière suivante :

On réunit dans un ballon le contenu de plusieurs vésicules biliaires aussi fraîches que possible. On stérilise à 120° pendant trente minutes, et on conserve le ballon au repos pendant environ trois semaines à la température du laboratoire. Il s'y forme un abondant dépôt de pigments de couleur rouge brique qu'on sépare ensuite par filtration sur papier au moment de l'usage.

Des fragments de pommes de terre, découpés à l'emporte-pièce, sont immergés complètement dans cette bile, à laquelle on ajoute 5 % de glycérine. On porte le tout au bain-marie à 75° pendant trois heures. Les pommes de terre sont ensuite égouttées et réparties en tubes étranglés de Roux qu'on remplit jusqu'à l'étranglement avec de la bile pure glycérinée à 5 %. On stérilise trente minutes à 120°. Le pH est alors d'environ 8,7.

Le *milieu synthétique liquide de Sauton,* qui convient parfaitement au BCG, — beaucoup mieux, du moins, que tous les autres milieux synthétiques que nous avons étudiés, — a la composition suivante :

	En grammes
Asparagine	4
Glycérine pure	60
Acide citrique	2
Phosphate bipotassique	0,5
Sulfate de magnésium	0,0
Citrate de fer ammoniacal	0,05
Eau	940

Après la dissolution totale de l'asparagine et des sels, le liquide est ajusté, *avec de l'ammoniaque pure,* au pH = 7,2, puis réparti par fractions de 150 centimètres cubes dans des fioles cylindriques à fond plat de Fourneau, ou dans des ballons de 250 centimètres cubes, et stérilisé à l'autoclave.

Le poids des bacilles fourni par chaque ballon à la fin de la quatrième semaine est supérieur à 5 grammes.

Le poids des bacilles fournis par un tube de pommes de terre dépasse rarement 0 gr. 600 (microbes pesés à l'état humide, essorés entre deux doubles de papier buvard stérile).

Les bacilles provenant des cultures sur milieu de Sauton sont recueillis sur un entonnoir recouvert d'un capuchon de papier et garni de papier Berzélius stérile. On les essuie entre plusieurs feuilles du même papier Berzélius et, pour les peser, on les transporte aseptiquement, avec une spatule, dans une petite capsule de platine, ou de nickel pur, ou de quartz, fermée par un couvercle et stérilisée.

Chaque centigramme de culture essorée fraîche contient environ *quatre cents millions de bacilles* et forme l'une des trois doses qui sont employées pour la vaccination des enfants nouveau-nés par *voie buccale*.

Pour la vaccination des jeunes veaux, la dose (unique) est de 5 centigrammes, soit deux milliards de bacilles, et cette dose doit être *injectée* dans le tissu cellulaire sous-cutané, en plein fanon (pli de la peau qui pend à la partie antéro-inférieure du cou).



B. — *PRÉPARATION ET CONSERVATION DES ÉMULSIONS VACCINALES*

Les bacilles recueillis, essorés et pesés comme il a été dit ci-dessus, sont déposés dans un flacon stérile plat, en verre vert épais, contenant des billes de verre stérilisées de 5 millimètres de diamètre (1). Ce ballon, dans lequel on introduit au préalable quelques gouttes du liquide conservateur,

(1) Ces flacons, dont il existe plusieurs dimensions, de 10, 15 ou 20 centi-

est agité mécaniquement pendant dix à quinze minutes pour dissocier les amas bacillaires, puis on complète en ajoutant la quantité de liquide nécessaire à la dilution jusqu'à *2 centimètres cubes par centigramme de bacilles.* Lorsque l'émulsion est bien homogène, sans grumeaux apparents, on la transvase, au moyen d'un siphon stérile, dans un récipient répartiteur qui permet de la distribuer aseptiquement par dose de 1 centigramme (2 cent. cubes) pour les enfants, de 5 centigrammes (5 cent. cubes) pour les veaux, dans des tubes qu'on scelle aussitôt à la lampe (1).

Il est indispensable que les émulsions vaccinales soient très homogènes et sans grumeaux. Celles qui sont destinées à être injectées, surtout par voie intraveineuse, aux animaux d'expérience, doivent être soigneusement préparées et débarrassées de tout floculat.

Le liquide employé pour la dilution a la composition suivante par litre :

Glycérine pure, en grammes................	40
Glucose pur, en grammes..................	10
Eau distillée, en centimètres cubes...........	1000

Ce liquide est stérilisé à l'autoclave.

Mais on peut aussi bien utiliser le milieu de Sauton, dilué au quart, stérile. L'un et l'autre de ces liquides conservent bien la vitalité des bacilles.

Nous avons mesuré cette conservation par l'ensemencement, sur pomme de terre glycérinée, d'une même quantité d'émulsion maintenue pendant des temps variables, en tubes scellés, à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière, ou en glacière aux environs de + 5°.

Les résultats de ces expériences ont montré qu'après

---

mètres de diamètre, ainsi que les billes, sont fournis par la maison Leune, 28 *bis*, rue du Cardinal-Lemoine, à Paris (V^e^).

(1) Les flacons à col effilé utilisés par l'Institut Pasteur sont fabriqués par E. Saint-Omer, 42, rue du Fer-à-Moulin, Paris (V^e^). Nous avons fait construire une machine spéciale pour agiter mécaniquement les émulsions de BCG. Cette machine, mue par l'électricité, est fabriquée par C. Grundrich, 23, rue Armand-Barbès, à Lille.

dix jours, soit à la température du laboratoire, soit à la glacière, la culture est déjà apparente le cinquième jour.

L'émulsion préparée depuis vingt jours ne commence à donner des colonies que le neuvième jour ; l'émulsion d'un mois le treizième jour seulement.

Les mêmes ensemencements faits sur milieu de Petroff (quatre gouttes par tube = 1 milligramme de BCG) permettent de compter les colonies. On constate alors qu'après dix jours de conservation à la température du laboratoire il s'est développé soixante-treize colonies, contre deux cent dix-huit pour le BCG conservé à la glacière.

Après vingt jours, le nombre des colonies a été :

Pour le BCG conservé à la température du laboratoire.	2
Pour le BCG conservé à la glacière..................	14

Après trente jours :

Pour le BCG conservé à la température du laboratoire.	2
Pour le BCG conservé à la glacière..................	12

Il est donc indiqué de n'utiliser, pour la vaccination, que des émulsions préparées depuis moins de dix jours. Si cette condition n'était pas remplie, on s'exposerait à ne faire absorber aux nouveau-nés, ou à n'injecter dans le fanon des jeunes veaux, que des cultures contenant un trop petit nombre de germes *vivants* et un trop grand nombre de bacilles morts. Or, nous savons que les premiers seuls peuvent conférer une résistance durable à l'égard des réinfections.

Voilà pourquoi, dans les instructions qui accompagnent les doses de BCG, il est indiqué qu'elles doivent être employées dans les *dix jours* qui suivent leur expédition.



C. — *CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES*

Ils ont été étudiés à l'Institut Pasteur par Albert Berthelot, parallèlement sur les microbes provenant de pommes de terre + bile, glycérinées, et sur des microbes provenant de pommes de terre + bouillon glycériné ordinaire.

Les bacilles, lavés à fond avec de l'eau distillée, puis desséchés dans le vide, ont été épuisés successivement par l'alcool absolu, l'acétone et le dichloro-éthylène dans l'appareil de Kumagava. La pesée des extraits obtenus avec divers solvants a donné les résultats suivants :

	Bac. bovin virulent	Bac BCG.
Extrait alcool absolu, pour 100 gr. de b. secs....	31,85	30,75
— acétone — —	1,42	1,78
— dichloro-éthylène — —	1,98	0,80
— total — —	35,25	33,33

D'après ces chiffres, il y aurait donc peu de différences quantitatives entre les deux souches bacillaires au point de vue de leur teneur en graisses, cires et lipoïdes.

En partant de bacilles des deux souches, cultivés sur le milieu de Sauton, A. Berthelot a préparé, en utilisant les mêmes solvants que ci-dessus, deux poudres qui, reprises par le même volume d'alcool à froid (2 gr. 25 de bacilles de chaque souche pour 22 c. 5 d'alcool), placées dans deux ballons de quartz nettoyés aux acides, à la soude, à l'eau distillée et à l'alcool, et examinées en lumière de Wood, se différenciaient nettement dans le rayonnement *ultra-violet* filtré par un écran de verre à l'oxyde de nickel.

La fluorescence de l'extrait du bacille bovin se présentait comme une opalescence teintée de violet lilas, tandis que l'extrait de BCG était plus nettement opalescent, mais d'une teinte légèrement verdâtre.

Comme la variation de certaines propriétés du bacille bovin normal résulte de nombreux passages dans un milieu très alcalin (pH = 8,7) riche en sels biliaires et en savons (c'est-à-dire sous l'influence de facteurs qui modifient profondément la tension superficielle), il était tout indiqué d'examiner à cet égard des suspensions aqueuses préparées en additionnant 50 centimètres cubes d'eau distillée de 1 centimètre cube d'extrait alcoolique de bacilles, soit normaux, soit biliés. Avec de tels liquides, le nombre de gouttes fournies par 5 centimètres cubes, au compte-gouttes de Duclaux, a été le même dans les deux cas ; mais il est possible que, dans d'autres conditions, on obtienne des résultats différents.



D. — *COLORABILITÉ DES ÉLÉMENTS BACILLAIRES DU « BCG »*

Les bacilles BCG gardent leurs caractères originels d'acido-résistance et de colorabilité par le procédé de Ziehl. Ils sont seulement plus grêles, plus longs et plus granuleux que les bacilles bovins cultivés sur les mêmes milieux.

E. Darzine a appliqué à leur étude, dans notre laboratoire, la méthode d'imprégnation à l'argent suivant la technique de Levaditi, modifiée par Fontana-Tribondeau.

Il a opéré de la manière suivante :

Les bacilles étaient lavés à l'eau chaude additionnée d'une trace de formol, puis centrifugés. Le dépôt de centrifugation, étalé sur lames bien propres, était fixé par un

mélange en parties égales des deux solutions suivantes :

Solution	I.	Acide acétique..........	1 cc.
		Formol	1 cc.
		Eau distillée............	98
Solution	II.	Acide phénique.........	0 gr. 5
		Tanin	6 gr. 5
		Eau distillée............	93 (filtrer)

On chauffe jusqu'à apparition de vapeurs. On lave à fond avec de l'eau distillée, puis on traite pendant cinq à vingt secondes par une solution de nitrate d'argent ammoniacal (préparée en ajoutant, à une solution de nitrate d'argent à 1 %, de l'ammoniaque en quantité suffisante pour redissoudre le précipité qui se forme).

Colorés par cette méthode, les bacilles provenant d'une culture jeune d'origine humaine se présentent pour la plupart avec une membrane noire ; le contenu est teinté en jaune. Ils sont parfois entourés d'une substance homogène colorée en jaune.

Si, avant la coloration, on plonge la préparation dans du xylol ou de l'alcool, la plupart des bacilles traités ensuite par l'argent ne prennent plus la coloration noire ; ils se colorent alors uniformément en jaune. Lorsqu'on immerge des préparations, déjà colorées en jaune, dans une solution de formol à 15 %, on voit disparaître d'abord la coloration jaune de la substance homogène, puis la coloration jaune ou brune de la paroi microbienne. Mais les bacilles dont les contours se dessinent en noir se décolorent lentement, quelques-uns même résistent à l'action du formol.

Lorsqu'on emploie une solution d'acide phénique concentrée à plus de 0 gr. 5 % (sol. II), la membrane des bacilles devient perméable et ne retient plus l'argent. Les bacilles ainsi traités se colorent uniformément en noir ou en brun. Le même phénomène se produit lorsque le temps d'imprégnation dépasse vingt secondes.

Dans les vieilles cultures, on ne rencontre que de rares bacilles dont la membrane entière se colore en noir. A

l'intérieur de ces bacilles, on distingue des corpuscules ronds, noirs, entourés d'une masse jaune. La plupart de ces corpuscules sont libres et ils résistent à l'action décolorante du formol.

Les bacilles du *type bovin* se comportent comme les bacilles du type humain, sauf que la formation des corpuscules et la désagrégation des bacilles se font plus lentement.

L'imprégnation à l'argent des bacilles BCG conduit à un résultat tout autre. Le BCG se présente sous la forme de filaments allongés, colorés en jaune, dépourvus pour la plupart de membrane noire. L'argent se trouve réparti uniformément dans tout le contenu cellulaire, comme on l'observe avec les bacilles ordinaires traités par une solution concentrée d'acide phénique. La membrane, qui a persisté chez quelques rares individus, semble plus mince que la membrane des bacilles tuberculeux ordinaires.

Le BCG prend la coloration à l'argent, même sans traitement préalable par la solution I, résultat qu'on n'obtient pas avec les bacilles ordinaires. A la suite d'un traitement rapide, soit par le xydol, soit par l'alcool, la coloration noire, qu'on rencontre chez quelques-uns des bacilles, s'efface complètement. Le formol, enfin, décolore tous les bacilles, même ceux dont la paroi était teintée en noir.

La coloration argentique noire est-elle limitée à la membrane ciro-graisseuse ? Il semble plutôt qu'elle intéresse l'ectoplasme, comme l'indique Gutstein (1).

---

(1) *Centr. f. Bak. I. abt. Orig.*, 1924, XCIII, p. 233, et 1925, XCIV, p. 145.

II

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DU « BCG »

A. — *TOXICITÉ DES CORPS MICROBIENS ET DE LA TUBERCULINE DU « BCG » PROPRIÉTÉS ANTIGÈNES*

A. Borrel, L. Boez et A. de Coulon (1), ont étudié comparativement la toxicité des corps microbiens provenant de diverses souches de bacilles. Ils mesuraient cette toxicité par inoculation intracérébrale et sous-cutanée, pour le cobaye sain et pour le cobaye tuberculisé, avec une origine humaine ou bovine.

Ils ont ainsi trouvé qu'elle était sensiblement égale avec le BCG, avec la bovine « Vallée » et avec une humaine dite « Jacob », de sorte qu'il n'y a aucun doute que des bacilles complètement privés de virulence, comme le BCG, peuvent être aussi toxiques que les bacilles provenant de souches très virulentes. Cette toxicité se manifeste avec la même netteté chez les animaux sains que chez les animaux tuberculisés.

Les mêmes expérimentateurs ont déterminé la toxicité respective des tuberculines produites par le BCG, la bovine « Vallée » et l'humaine « Jacob », dans le même milieu de

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 37,* déc. 1923, p. 1012.

culture et dans le même temps pour les cobayes tuberculisés depuis cinquante jours.

En exprimant le degré de toxicité des tuberculines par la quantité de cette substance nécessaire pour tuer le cobaye en moins de huit heures, on trouve que le BCG et l'*humaine Jacob* sont équivalentes et moitié moins actives que la tuberculine produite par la *bovine Vallée.*

Il n'y a donc aucun parallélisme entre l'aptitude à produire de la tuberculine et la virulence.

Le BCG est, à la fois, toxique et producteur d'une tuberculine active, quoiqu'il soit complètement dépourvu de virulence.

On ne saurait donc être surpris qu'il soit, ainsi qu'en témoignent nos recherches, un très actif producteur d'anticorps, et que, comme l'ont établi A. Boquet et L. Nègre (1), il sensibilise les cobayes à l'inoculation intradermique ultérieure de bacilles de Koch vivants ou morts et à la tuberculine.

Une seule injection sous-cutanée de 1 milligramme de BCG suffit pour engendrer la sensibilité tuberculinique.

Des lapins inoculés par voie veineuse avec 10 milligrammes, 1 milligramme, 0 mgr. 01 ou 0 mgr. 001 de BCG (quarante mille bacilles) ont réagi, du huitième au quinzième jour, par une hyperthermie supérieure à 1°, à l'injection, par la même voie, de 0 cc. 04 de tuberculine brute.

Cette sensibilité fait quelquefois défaut chez les animaux inoculés avec de très faibles doses de BCG (0 mgr. 0001 à 0 mgr. 001), mais, quand elle s'est manifestée, elle peut persister plus de huit mois.

L'injection intraveineuse de 10 milligrammes de BCG provoque, chez le cheval sain, une hyperthermie qui débute le deuxième jour, atteint 2°5 le huitième jour et diminue ensuite progressivement pour disparaître le douzième jour. Deux mois après, une nouvelle injection intraveineuse de 5 milligrammes des mêmes germes est suivie, dès la dou-

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 40,* janvier 1926, p. 11.

zième heure, d'une ascension thermique brusque qui atteint son maximum le troisième jour et cesse le neuvième jour. Après chaque injection bacillaire, la réaction fébrile devient plus précoce et plus brève, mais son incubation n'est jamais inférieure à deux heures.



B. — *RELATIONS DE L'HYPERSENSIBILITÉ TUBERCULINIQUE AVEC L'INFECTION ET L'IMMUNITÉ*

Les relations de l'hypersensibilité tuberculinique avec l'infection et l'immunité ont été bien étudiées par nos collaborateurs A. Boquet et L. Nègre. Ces savants ont nettement établi que *l'immunité et l'hypersensibilité sont deux états distincts et indépendants des organismes infectés par le bacille de Koch.* Nous empruntons à leur mémoire, déjà cité, les pages qui suivent, où sont bien mis en lumière un certain nombre de faits qui, pour nous, ont une capitale importance :

HYPERSENSIBILITÉ TUBERCULINIQUE ET INFECTION

Selon E. Balwin et Allen Krause, la sensibilité cutanée à la tuberculine est étroitement liée à l'infection bacillaire : seuls réagiraient à l'intradermo-tuberculination les animaux et l'homme porteurs de lésions spécifiques. Leur aptitude réactionnelle, ajoute A. Krause, coïnciderait avec l'apparition du foyer initial et varierait avec l'intensité de l'infection, augmentant quand les lésions s'aggravent et diminuant lorsqu'elles évoluent vers la guérison. Dans le

même temps qu'ils deviennent hypersensibles à la tuberculine, il se produirait, chez les sujets infectés, une sorte d'auto-sensibilisation aux produits complexes formés dans les foyers par l'interaction des bacilles et des cellules. Nombre de symptômes de la tuberculose active seraient dus à ces substances et non à une toxine primaire élaborée dans les lésions.

Cette opinion des savants américains a été adoptée en France par Debré, Paraf et Dautrebande, qui attribuent à la vitesse de la sensibilisation tuberculinique une valeur pronostique de premier ordre. Les expériences sur le cobaye, disent ces auteurs, démontrent à l'évidence que la *période antéallergique,* c'est-à-dire le temps qui s'écoule entre le moment de la pénétration du bacille dans l'organisme et le début de la sensibilité à la tuberculine, est d'autant plus brève que l'infection a été plus massive. De sorte que la durée de cette période, traduisant l'importance de l'inoculation bacillaire, ferait prévoir, avec une précision quasi mathématique, la marche et la gravité de la maladie en évolution.

D'autre part, d'après Debré et ses collaborateurs, la sensibilité tuberculinique apparaîtrait, chez les cobayes inoculés par la voie sous-cutanée, au moment même où le nodule d'infection devient « perceptible au doigt ». Bien que la lésion locale s'organise dès la fixation des bacilles dans les tissus, on peut affirmer, ajoutent-ils, « que les deux phénomènes se développent parallèlement et deviennent évidents au même moment ».

Comme Römer, le premier, l'a constaté, la sensibilité tuberculinique se montre, en effet, d'autant plus précoce chez le cobaye que le nombre de bacilles inoculés par une même voie est plus grand. Mais les variations observées ne sont nettement appréciables que lorsqu'on compare les effets respectifs des doses infectantes massives et ceux des doses minimes d'une même souche bacillaire (1 milligramme et 0 mgr. 001 par exemple). Et il faut aussi tenir compte de ce fait que, chez des lapins et des cobayes de

même âge et de même poids, dont cependant la réceptivité à la tuberculose est extrême, on constate souvent, pour une même dose de bacilles inoculés, des écarts de plusieurs jours d'un animal à l'autre dans l'incubation de l'hypersensibilité tuberculinique.

Des différences individuelles de même ordre ont été signalées par Nocard et Rossignol chez des bovidés infectés par la voie digestive (première réaction tuberculinique du trente-deuxième au quarante-huitième jour) ou respiratoire (dix-neuvième au trente-deuxième jour), et par Vallée (première réaction du vingt-quatrième au trentième jour après ingestion de 10 centigrammes de bacilles ; du vingt-septième au trente-sixième jour après l'inhalation de 5 centigrammes). Elles augmentent encore chez les animaux inoculés avec des doses très faibles de bacilles, en même temps que s'accusent les inégalités de la survie à l'infection, ce qui restreint de plus en plus la signification de la période dite « antéallergique ».

Il n'est pas moins intéressant d'examiner la seconde hypothèse de Debré, Paraf et Dautrebande, suivant laquelle la sensibilité à la tuberculine et la lésion locale d'inoculation apparaissent simultanément ; car elle vise à établir une relation entre deux catégories bien distinctes de phénomènes : d'une part, la capacité réactionnelle humorale, cellulaire et nerveuse aux extraits bacillaires et, d'autre part, l'édification progressive de la lésion nodulaire initiale.

Des expériences de Calmette et Grysez (1913 et 1914) ont montré que les bacilles tuberculeux instillés dans les culs-de-sac conjonctivaux pénètrent rapidement dans la circulation lymphatique et sont décelables le sixième jour dans les ganglions mastoïdiens, pharyngiens et cervicaux, le quatrième jour dans les poumons et le sixième jour dans la rate. Chez les cobayes infectés par inhalation, des bacilles sont retrouvés le quatrième jour dans les ganglions sous-maxillaires et trachéo-bronchiques et le huitième jour dans la rate et les ganglions mésentériques, alors que

les tubercules pulmonaires ne deviennent microscopiquement visibles qu'à partir du huitième ou du dixième jour.

Il résulte également des constatations de A. KRAUSE et WILLIS que *les bacilles de Koch inoculés à des cobayes, sous la peau, envahissent dès la dixième heure les ganglions voisins et du troisième au cinquième jour les organes réceptifs.*

Ainsi un *stade lymphatique généralisé* précède le développement des lésions locales et rien n'autorise à rapporter exclusivement à l'évolution de celles-ci les modifications organiques et humorales traduites par l'hypersensibilité.

Par ailleurs, le bacille de Koch traverse les muqueuses digestive et oculaire (CALMETTE et GUÉRIN) et la peau rasée (COURMONT et LESIEUR) sans y produire la moindre lésion. Parfois même, après l'injection sous-cutanée de très faibles doses de bacilles (0 mgr. 000001), les ganglions lymphatiques s'hypertrophient à peine et des tubercules s'édifient dans les organes, alors que la peau reste intacte dans la région inoculée.

Chez le cobaye, enfin, le nodule d'infection, qui se dessine le troisième jour après l'inoculation intradermique de bacilles virulents (BURNET et MANTOUX), précède de huit à vingt jours le début de la sensibilité générale à la tuberculine.

Tous ces faits autorisent à opposer, dans leur mode de développement initial, *l'infection bacillaire* et la *sensibilisation à la tuberculine* : l'une presque immédiate, dont l'intensité croît avec le temps ; l'autre plus ou moins tardive, mais soudaine comme l'hypersensibilité sérique. Postérieure aux tubercules élémentaires (follicules) édifiés autour des amas bacillaires, la sensibilité tuberculinique atteint d'emblée chez le cobaye et le lapin une très grande acuité et persiste jusque vers la fin de la maladie. Et, comme *les animaux inoculés avec les bacilles BCG deviennent sensibles à la tuberculine, bien que restant indemnes*

de toute lésion tuberculeuse, il apparaît avec évidence que cette aptitude réactionnelle n'est pas nécessairement liée à la présence d'un nodule d'infection.

HYPERSENSIBILITÉ ET IMMUNITÉ

Lorsqu'il mit en évidence la sensibilité des cobayes tuberculeux aux réinoculations bacillaires massives, sous-cutanées, R. Koch observa que la réaction nécrotique seconde ne s'accompagnait d'aucune adénite de voisinage et que la plaie ulcéreuse, sous-jacente à l'escarre, au lieu de se creuser et de s'étendre continuellement, comme le chancre initial, se comblait peu à peu et se cicatrisait totalement. *Les cobayes tuberculeux se montrent donc à la fois hypersensibles aux bacilles de Koch et réfractaires aux surinfections.*

Pour R. Koch, ces deux aptitudes particulières procéderaient d'un mécanisme commun et la surinfection serait inopérante parce que les bacilles d'épreuve, mourant dans le tissu nécrosé, se trouvent éliminés prématurément avec l'escarre cutanée.

Par la suite, Calmette, Römer, Besançon et de Serbonnes, Rist et Rolland, Debré et Bonnet et de nombreux autres expérimentateurs s'efforcèrent de dissocier, dans le phénomène de Koch, ce qui appartient à l'immunité et ce qui relève de l'hypersensibilité.

Chez les cobayes tuberculeux, l'inoculation intradermique ou sous-cutanée d'une très faible dose de bacilles virulents ne provoque aucune lésion immédiate d'hypersensibilité, ou tardive de surinfection (Römer) : l'*immunité intervient seule ;* toute réinoculation par la même voie, à dose modérée, est rapidement suivie du phénomène de Kock, mais les ganglions voisins restent indemnes : *l'immunité et l'hypersensibilité se manifestent simultanément ;* une réinoculation bacillaire massive, par la voie péritonéale (Bail), veineuse ou pulmonaire (Bezançon et de Ser-

BONNES), détermine une réaction générale précoce, souvent mortelle en quelques heures, qui *traduit uniquement l'hypersensibilité.*

Après l'inoculation de 2 à 5 milligrammes de bacilles virulents dans le derme de cobayes préparés depuis plusieurs semaines par des injections de bacilles tuberculeux morts, ou de bacilles paratuberculeux vivants, une réaction inflammatoire survient dès le lendemain et se termine en trois ou quatre jours par la suppuration ou la nécrose. Mais la plaie ulcéreuse consécutive ne se cicatrise pas comme dans le phénomène de Koch habituel. Bientôt les ganglions avoisinants s'hypertrophient, et l'infection s'étend aux organes profonds avec la même vitesse et la même intensité que chez les cobayes témoins, non préparés. Chez ces animaux, *l'hypersensibilité est évidente, mais elle ne s'accompagne d'aucune résistance appréciable à l'infection d'épreuve.*

Cependant, puisque l'hypersensibilité et l'immunité se rencontrent chez les tuberculeux, il convient de se demander si des relations existent entre ces deux modes réactionnels engendrés par l'infection bacillaire et de rechercher comparativement comment ils apparaissent, comment ils augmentent et comment ils décroissent sur les mêmes individus.

Pour DEBRÉ et BONNET, « dès que l'état allergique défini par la capacité de réagir à la tuberculine est établi, l'attitude de l'animal vis-à-vis des surinfections et celle vis-à-vis de la tuberculine suivent, du reste, une marche parallèle. Quant l'animal est capable de produire le phénomène de Koch après les surinfections bacillaires, il réagira aussi à l'intradermo-réaction tuberculinique par une escarre ».

En réalité, chez les cobayes inoculés avec une dose massive de bacilles virulents (0 mgr. 1 à 1 milligramme), la sensibilité tuberculinique débute entre le cinquième et le huitième jour, alors que les surinfections se montrent positives jusque vers le quinzième jour au minimum. Par conséquent, elle devance nettement l'immunité.

Au contraire, quelles qu'aient été les doses infectantes et quelles que soient les doses d'épreuve, la sensibilité aux protéines bacillaires *(phénomènes de Koch)* apparaît en même temps que la résistance aux surinfections.

Mais cette coïncidence est purement fortuite, accidentelle. En effet, comme l'ont montré Calmette et ses collaborateurs, *l'immunité conférée par les bacilles-vaccins se constitue progressivement et sa lenteur contraste avec la rapidité de la sensibilisation.* Déjà, vers le cinquième jour après l'inoculation sous-cutanée de 50 à 100 milligrammes de BCG, les cobayes réagissent à la tuberculine et, du dix-huitième au vingtième jour, ils répondent par un phénomène de Koch aux réinoculations de bacilles virulents dans le derme ou sous la peau. Pourtant, à ce même moment, leur réceptivité est à peine modifiée et leur résistance, qui s'accroît par la suite, n'atteint son maximum que vers la quatrième ou la sixième semaine après la vaccination. *L'immunité est donc postérieure à l'hypersensibilité.*

Vaccinés par une injection intraveineuse de 50 à 100 milligrammes de BCG, les bovidés deviennent sensibles à la sous-cutituberculination ; mais ils réagissent inconstamment aux épreuves tuberculiniques dermiques et conjonctivales. Néanmoins, dès la sixième semaine après l'injection vaccinale, ils se montrent réfractaires à une épreuve virulente sévère. Parfois même, ceux dont le tégument s'était montré sensible à la tuberculine cessent de réagir entre le quatrième et le sixième mois à l'intradermo-tuberculination, tandis que leur immunité persiste intacte plus de douze mois (Calmette et Guérin). Ainsi, *à une sensibilité médiocre et transitoire correspond une résistance complète et durable aux infections d'épreuve.*

Hypersensiblité et immunité tuberculeuses représentent donc plus que « deux moments d'un même phénomène » (Rolland). Ce sont deux états distincts, deux modes réactionnels dissociables des organismes infectés (ou vaccinés) aux réinoculations bacillaires : l'un se traduit par des manifestations locales de courte durée, inflammatoires ou

nécrotiques, par des réactions focales et une réaction générale qui peut aboutir à la mort en quelques heures ; l'autre est exprimé par la résistance croissante aux surinfections.

L'intérêt qui s'attache à leur étude comparative, comme à celle de la réaction nodulaire accélérée de Krause et Peters, n'est pas seulement théorique. Du point de vue pratique, en effet, on interprète souvent les variations de l'allergie tuberculeuse, observées au cours de divers états physiologiques et pathologiques, comme un fléchissement de l'immunité générale, et on leur attribue une haute valeur pronostique.

Il nous semble que cette opinion doit être revisée.

Sans doute certaines maladies infectieuses intercurrentes peuvent favoriser, chez l'homme, le réveil et l'extension de lésions tuberculeuses plus ou moins torpides. Mais l'action inhibitrice qu'elles exercent sur la sensibilité tégumentaire à la tuberculine et leur action aggravante sur les foyers ne procèdent pas d'un mécanisme commun. Par ailleurs, dans maintes circonstances, l'extinction de la sensibilité tuberculinique ne s'accompagne d'aucun amoindrissement de la résistance aux surinfections et, réciproquement, nombre de facteurs biologiques, chimiques ou physiques modifient le développement de la tuberculose, la ralentissent ou l'accélèrent, l'étendent ou la circonscrivent, sans intervenir en quoi que ce soit sur l'hypersensibilité locale ou générale.

Les problèmes que pose l'infection bacillaire seront plus facilement résolus lorsqu'on distinguera mieux les effets respectifs de l'hypersensibilité et de l'immunité sur son évolution et que, opposant la résistance des tuberculeux aux surinfections exogènes à leur réceptivité aux microbes qu'ils hébergent, on appliquera la méthode expérimentale à l'étude des réactions focales et des surinfections endogènes.

***

De leurs nombreuses expériences et observations, A. Boquet et L. Nègre tirent les conclusions suivantes :

« L'hypersensibilité tuberculeuse s'exerce non seulement à l'égard des divers types de bacilles de Koch et de leurs tuberculines, mais encore à l'égard des bacilles paratuberculeux et de leurs extraits.

« Chez la plupart des espèces, surtout chez le cobaye, les réactions qui traduisent cette hypersensibilité présentent des aspects multiples : tantôt les animaux infectés répondent à l'épreuve péritonéale, endoveineuse ou subdurale, par un choc immédiat anaphylactique *(choc protéique)*, tantôt par des troubles généraux, progressifs, pouvant entraîner la mort en quelques heures *(intoxication tuberculinique)*. Localement, après les épreuves intradermiques, on note une papule précoce, transitoire *(réaction de Zinsser)*, une réaction nécrotique ou suppurative [réaction anaphylactique aux corps microbiens et aux protéines bacillaires *(phénomène de Koch, phénomène de Borrel-Calmette)*] et une réaction œdémateuse, inflammatoire, exsudative, parfois suivie d'une escarre superficielle *(cuti, intradermo-réactions tuberculiniques)*. Les sujets normaux ne réagissent ni aux protéines bacillaires, ni à la tuberculine.

« Les bacilles tuberculeux vivants, virulents ou non, tuberculinigènes ou non, les bacilles morts, intacts ou dégraissés, et leurs protéines, sensibilisent à des degrés divers les lapins et les cobayes aux corps microbiens, aux extraits protéiques homologues et à la tuberculine.

« Préparantes et déchaînantes », les protéines représentent l'antigène actif, intégral, fondamental des bacilles de Koch, et la tuberculine un antigène dégradé, partiel, un antigène passif, uniquement réactionnel.

« Après un délai plus ou moins long (période antéallergique de Debré), les cobayes tuberculeux réagissent à la

tuberculine et aux corps bacillaires. Mais, comme les bacilles tuberculeux avirulents, les bacilles morts et leurs protéines, exercent avec une intensité variable la même action préparante que les bacilles de Koch vivants et virulents, il ne semble pas qu'une lésion nodulaire d'infection soit la condition nécessaire de cette sensibilité.

« Chez les tuberculeux, hypersensibilité et immunité coexistent généralement. Toutefois, la sensibilité tuberculinique devance la résistance aux surinfections et, chez les animaux préparés par des injections de bacilles tuberculeux morts, de bacilles aviaires ou de bacilles paratuberculeux, l'hypersensibilité aux protéines microbiennes ne s'accompagne d'aucune immunité appréciable.

« *Immunité et hypersensibilité sont donc deux états distincts et indépendants des organismes infectés par le bacille de Koch.*

« Les formations nodulaires précoces à évolution accélérée (Krause, Peters, Debré et Bonnet) observées au début de l'infection, chez les cobayes réinoculés par la voie dermique, procèdent à la fois de l'hypersensibilité et de l'immunité. Elles constituent le terme de passage entre ces deux modifications réactionnelles engendrées par la tuberculose. »

C. — « *BCG* » *ET ANTICORPS TUBERCULEUX*

(*en collaboration avec* L. Nègre et A. Boquet) (1)

Le rôle des sensibilisatrices (ou anticorps) — dont la réaction dite de fixation du complément, de Bordet-Gengou, permet de constater la présence dans le sérum des sujets infectés de tuberculose — est encore mal déterminé. Les sérums des malades n'en renferment le plus souvent que

---

(1) *C. R. Acad. des Sc.*, *173*, 21 nov. 1921, p. 959.

de minimes quantités, dont le dosage peut être fait *in vitro* avec une assez grande précision relative par la méthode de Calmette-Massol. Mais on peut les obtenir expérimentalement en injectant à de grands animaux, tels que le bœuf ou le cheval, des doses ménagées de bacilles tuberculeux ou d'extrait aqueux de ces bacilles, ou de l'antigène méthylique préparé par Nègre et Boquet, à l'Institut Pasteur.

On parvient ainsi aisément à produire des sérums dont 1 centimètre cube fixe, en présence de l'antigène méthylique, cent vingt-cinq fois la dose d'alexine (du sérum frais de cobaye) capable d'activer un sérum hémolytique inactivé, c'est-à-dire cent vingt-cinq unités d'alexine (1).

Avec le BCG, que l'on peut injecter à fortes doses dans les *veines* des chevaux, pour lesquels il est inoffensif, nous avons pu obtenir des sérums d'une richesse exceptionnelle en anticorps. C'est ainsi qu'une saignée nous a fourni un sérum dont 1 centimètre cube fixait jusqu'à neuf mille six cents unités d'alexine.

Un tel sérum devait nous permettre l'étude, plus précise qu'elle n'a pu être effectuée jusqu'à présent, des fonctions que les sensibilisatrices tuberculeuses sont susceptibles de remplir dans la défense de l'organisme contre l'infection par le bacille de Koch.

Nos expériences ont eu principalement pour objet d'établir si un sérum particulièrement riche en sensibilisatrices est capable, soit de *lyser in vitro* les bacilles, soit d'exercer une action d'arrêt sur l'évolution des lésions tuberculeuses chez les animaux artificiellement infectés avec des bacilles virulents.

Pour nos essais de *bacillolyse in vitro,* nous nous sommes servis parallèlement d'un exsudat péritonéal de cobaye sain et de cobaye tuberculisé depuis cinq semaines (exsudat préparé par injection, huit heures avant le prélèvement,

---

(1) *C. Soc. de Biol.,* 6 janvier 1912, et *Annales de l'Institut Pasteur, 28,* avril 1914, p. 338.

d'une émulsion stérile de mie de pain dans l'eau physiologique).

Nous laissions en contact à l'étuve à 38°, dans des tubes, pendant des temps variables jusqu'à vingt et un jours, de 1 à 4 centimètres cubes d'exsudat additionné d'une petite quantité d'émulsion très fine de bacilles (titrée à 0 mgr. 01 par centimètre cube d'eau physiologique) et de sérum sensibilisateur ou, dans des tubes *témoins*, de sérum de cheval normal.

Les préparations, faites à intervalles réguliers et colorées au Ziehl, ont montré, jusqu'à la fin de l'expérience, les bacilles presque tous phagocytés, mais morphologiquement intacts et ayant conservé toute leur acido-résistance.

Les sensibilisatrices du sérum de cheval préparé comme il est dit ci-dessus ne déterminent donc aucune dissolution de l'enveloppe des bacilles, soit dans les leucocytes de cobaye sain, soit dans les leucocytes de cobaye tuberculeux.

Pour la recherche de la bacillolyse *in vivo*, nous avons fait les expériences suivantes :

Le cobaye sain n° 1 témoin reçoit dans le péritoine 0 mgr. 01 de culture de tuberculose + 1 centimètre cube physiologique + 10 centimètres cubes de sérum de cheval normal.

Le cobaye sain n° 2, 0 mgr. 01 de tuberculose + 1 centimètre cube H^2O physiologique + 5 centimètres cubes de sérum de cheval sensibilisateur.

Le cobaye sain n° 3, 0 mgr. 01 de tuberculose + 1 centimètre cube H^2O physiologique + 10 centimètres cubes de sérum sensibilisateur.

Cinq semaines après, les cobayes n° 2 et n° 3 étant morts avec des lésions très étendues de péritonite tuberculeuse, on sacrifie le cobaye n° 1, qui est trouvé porteur de nombreux nodules tuberculeux sur l'épiploon et dans les ganglions sous-lombaires.

Le sérum sensibilisateur, loin d'avoir protégé les cobayes, paraît avoir aggravé et hâté l'évolution de la maladie. On peut donc penser qu'il contient, ou qu'il libère de l'intérieur des bacilles, *sans modifier l'aspect morpho-*

logique de ces derniers, certaines substances favorisant l'infection.

Dans d'autres expériences, nous avons injecté le sérum sensibilisateur à la dose de 1 cc. 5, chaque jour pendant deux semaines, sous la peau de cobayes préalablement infectés par instillation oculaire. Le traitement était commencé quatorze jours après l'infection.

Non seulement les résultats ont été nuls, mais les animaux traités, morts dans les mêmes délais que les témoins, présentaient des lésions plus étendues.

Enfin nous avons constaté qu'en injectant dans les veines du lapin, ou dans le péritoine de cobayes tuberculeux, des mélanges de 0 gr. 01 de tuberculine brute de Koch avec 5 centimètres cubes de sérum sensibilisateur (le mélange restant en contact pendant plusieurs heures à l'étuve), ni la réaction thermique spécifique, ni les accidents d'intoxication, suivis de mort, ne sont modifiés.

Nous devons donc conclure que les sensibilisatrices antituberculeuses du sérum de cheval préparé, même employées à doses considérables (jusqu'à près de *cent mille unités*), n'ont aucun pouvoir bactéricide et sont incapables de provoquer la lyse, soit *in vitro,* soit *in vivo,* du bacille tuberculeux ; qu'elles ne neutralisent pas la tuberculine et qu'elles n'exercent aucune action favorable sur la marche de l'infection tuberculeuse.

On trouve ces sensibilisatrices en quantité minime et variable dans le sérum des veaux et aussi dans le sérum des lapins qui ont reçu depuis quatre à cinq semaines des injections de BCG, soit sous la peau, soit dans les veines. Elles n'ont pas été cherchées dans le sang des enfants vaccinés, mais, si l'on disposait de méthodes assez sensibles pour en décéler des traces, on en trouverait sans doute aussi.

En tout cas, il est certain que le *BCG est un excellent antigène,* et que, dans l'organisme animal où on l'introduit, *il détermine la formation d'anticorps* qui paraissent identiques à ceux produits par l'injection de bacilles normaux,

virulents ou atténués, ou par l'infection tuberculeuse naturelle.

Il apparaît d'ailleurs évident que ces anticorps doivent être envisagés comme les témoins de la présence de bacilles, et il semble vain de placer le moindre espoir dans leur utilisation thérapeutique, sous la forme de *sérums dits antituberculeux.*

III

ÉTUDE HISTOLOGIQUE DES ALTÉRATIONS CELLULAIRES ET DES LÉSIONS

OBSERVÉES CHEZ LES ANIMAUX D'EXPÉRIENCES A LA SUITE DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES MASSIVES DE « BCG »

(Cette étude a été faite à l'Institut Pasteur par notre collaborateur E. COULAUD) (1)

L'injection intraveineuse massive de BCG ne donne lieu, dans la grande majorité des cas, à aucune lésion macroscopique, mais il était intéressant de pratiquer des examens histologiques pour étudier les divers organes des animaux inoculés.

D'une part, cette étude permet de constater une fois de plus l'innocuité du BCG.

D'autre part, elle permet de préciser quelques faits concernant la régression des lésions tuberculeuses.

Des doses de 5, 10 et 15 milligrammes de BCG émul-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur, 41,* mars 1927.

sionnées dans l'eau physiologique ont été injectées dans la veine de plusieurs séries de lapins adultes. Avec 5 et 10 milligrammes, les lésions se sont montrées variables d'un animal à l'autre et toujours assez discrètes ; aussi nos recherches ont-elles porté particulièrement sur une série d'animaux ayant reçu dans la veine 15 milligrammes de BCG. Avec cette dose, véritablement massive (elle correspond à six cent millions de bacilles), les lésions observées sont apparues constantes et d'égale importance.

Les animaux, qui supportent d'ailleurs fort bien une telle dose, ont été sacrifiés à des dates régulières afin d'étudier, sur pièces correctement fixées (Bouin), les diverses modifications dues à la présence du BCG dans l'organisme.

Voici, brièvement résumé, le résultat de nos observations au niveau des divers organes :

A. — *POUMON*

Vingt-quatre heures après l'inoculation, l'aspect du parenchyme pulmonaire est déjà modifié : en quelques rares points, les travées alvéolaires paraissent légèrement œdématiées ; dans ces zones, on observe un nombre anormal de lymphocytes, de grands mononucléaires et d'assez nombreux polynucléaires qui, parfois, sont groupés en amas ; et déjà, à ce niveau, on observe des lésions d'alvéolite, un tiers ou la moitié d'un alvéole étant occupé par de grands mononucléaires, de très rares polynucléaires et des macrophages. (Fig. 1 et 2.)

La simultanéité des lésions de la trame et des lésions d'alvéolite montre ce qu'a d'artificiel la doctrine qui oppose les unes aux autres.

Nulle part d'ailleurs, au bout de vingt-quatre heures, on n'observe de follicules réellement constitués.

Au bout de neuf à dix jours, les poumons sont criblés de follicules : les uns sont constitués seulement de cellules

épithélioïdes, les autres comprennent des cellules épithélioïdes entourées d'une couronne de lymphocytes ; ces follicules occupent les alvéoles pulmonaires, et souvent leurs dimensions n'excèdent pas un seul alvéole. En un point, quelquefois en plusieurs, on observe un contact intime entre l'amas de cellules épithélioïdes et la paroi alvéolaire où se trouve une zone infiltrée (infiltration leucocytaire). (Fig. 3 et 4.)

Exceptionnellement, les follicules sont constitués par un amas de cellules épithélioïdes occupant deux, parfois même trois alvéoles. On peut à volonté obtenir des follicules plus ou moins importants selon que l'émulsion de bacilles qui a été injectée dans la veine du lapin est plus ou moins homogène. Lorsque les follicules obtenus se composent d'amas de cellules épithélioïdes occupant deux ou trois alvéoles, les cloisons interalvéolaires sont très difficiles à reconnaître sans coloration élective des fibres élastiques (orcéine).

Ce qui frappe immédiatement, quand on compare l'aspect de ces lésions avec celles que l'on observe dans les inoculations par bacilles virulents, c'est la grande rareté des cellules géantes. On n'en voit que quelques-unes sur une coupe intéressant la totalité du poumon. Ces cellules géantes sont de petit modèle, comportant de deux à cinq noyaux.

Il existe des embolies dans des vaisseaux de très petit calibre, embolies à polynucléaires et à grands mononucléaires. D'autres embolies plus importantes s'observent dans quelques veines ; et les vaisseaux, dans ce cas, paraissent complètement oblitérés par un amas de cellules épithélioïdes.

La coloration de Ziehl permet de découvrir de *rares bacilles* au niveau de tous les follicules.

Du dixième au vingtième jour, les modifications précédemment décrites demeurent à peu près semblables. De nouveaux faits sont à noter :

D'abord la tuméfaction des nodules lymphoïdes péri-

bronchiques ; l'augmentation de volume de ces nodules est très nette, mais on ne constate pas à leur niveau la moindre lésion spécifique.

Dans la zone sous-pleurale, un certain nombre d'alvéoles sont pleins de cellules arrondies à noyau polaire, les cloisons interalvéolaires à ce niveau semblent normales.

Le nombre des cellules géantes de petite dimension paraît augmenter.

En aucun point il n'existe la moindre caséification.

Du vingtième au quarantième jour, on note dans les poumons deux types de lésion : des follicules composés surtout de cellules épithélioïdes et formant le contenu d'un ou plusieurs alvéoles, et des îlots lymphocytaires comportant sur la coupe de vingt à quarante lymphocytes. Ces îlots font saillie dans des alvéoles sains. Les polynucléaires apparaissent de plus en plus rares ; les cellules géantes sont également peu nombreuses. Mais cependant on observe, dans certaines cavités alvéolaires, à paroi redevenue saine, cinq ou six cellules géantes possédant de trois à dix noyaux et occupant à elles seules la totalité de la cavité alvéolaire. Dans ces alvéoles, on ne voit plus la moindre cellule épithélioïde ni le moindre lymphocyte. Ce sont les cellules épithélioïdes qui se sont fusionnées et se sont muées ainsi en cellules géantes. (Fig. 5 et 6.)

La tuméfaction des nodules lymphoïdes péribronchiques a augmenté considérablement et, au niveau de certaines bronches, constitue autour d'elles un véritable manchon inflammatoire.

Du quarantième au centième jour, on assiste à une régression marquée des lésions ; le nombre des follicules est trois fois moindre qu'au cours de la période précédente.

Certains follicules, d'ailleurs, demeurent absolument semblables aux follicules datant de vingt à quarante jours.

Autour des bronches, la réaction lymphocytaire est plus importante encore, et, au milieu des lymphocytes, on observe quelques cellules épithélioïdes.

Dans la zone sous-pleurale, on observe de petits foyers

qui, à l'aspect microscopique, se présentent sous la forme de placard blanchâtre. A la coupe, on se rend compte qu'il ne s'agit pas de tuberculose, mais d'une *infiltration sous-corticale.*

L'aspect histologique de ces lésions est tout à fait particulier. Les cloisons interalvéolaires paraissent saines, mais les cavités alvéolaires sont pleines de cellules ovalaires à noyaux polaires. Il s'agit là de lésions d'*alvéolite desquamative (pneumonie blanche).* (Fig. 7 et 8.)

Du centième au cent quarantième jour, on assiste à une raréfaction de plus en plus nette des follicules, et au microscope on parcourt parfois plusieurs champs sans découvrir rien d'anormal.

Il existe encore quelques follicules occupant les cavités alvéolaires. Dans certains cas, les cellules épithéloïdes ont fait place à des cellules géantes de plus grandes dimensions ; certaines possèdent une vingtaine de noyaux et deux ou trois d'entre elles suffisent à occuper la totalité de l'alvéole.

Dans la plupart des follicules, réduits d'ailleurs aux cellules épithélioïdes, l'amas que constituent ces cellules est groupé au centre de l'alvéole et, en de nombreux points, semble avoir perdu contact avec la paroi alvéolaire.

Si l'émulsion de bacilles était peu homogène, et qu'on ait observé des follicules tuberculeux intéressant un groupe d'alvéoles, on voit se nécroser, pour s'éliminer avec les débris des cellules épithélioïdes, quelques parois interalvéolaires.

L'infiltration péribronchique est en voie de régression. On n'observe plus de cellules épithélioïdes, mais seulement une importante réaction lymphocytaire.

Au deux centième jour, il ne reste presque plus rien des modifications précédemment décrites ; des tranches entières de poumon sont absolument saines, les cloisons alvéolaires sont rigoureusement normales, semblables à celles des lapins sains. (Fig. 9, 10, 11 et 12.)

En somme, *en deux cents jours environ, on a vu se*

constituer, puis régresser et guérir une véritable granulie pulmonaire n'ayant, en aucun point, à aucun moment, abouti à une caséification.

Au cours de cette granulie, les bacilles colorables ont été de plus en plus rares au fur et à mesure qu'on s'éloignait du jour de l'inoculation. Ils sont devenus introuvables à partir du cent cinquantième jour.

Les follicules se sont constitués dès les premiers jours, plus lentement cependant que lorsqu'on injecte aux animaux des bacilles virulents.

Le fait le plus curieux est incontestablement la guérison avec *restitutio ad integrum* d'une granulie pulmonaire de l'importance de celles que nous avons réalisées. Pas la moindre travée scléreuse, pas même une altération notable du tissu élastique. Rien, à l'examen le plus minutieux, ne permet de différencier le poumon d'un lapin sain et le poumon d'un lapin ayant reçu dans la veine, un an auparavant, *15 milligrammes de* BCG. Nous pensons que cette guérison histologique des lésions ne s'explique que par leur localisation intraalvéolaire.

C'est, en effet, *dans les alvéoles que s'édifient les follicules ;* les parois interalvéolaires, qui ont été gravement atteintes et se sont trouvées au milieu de follicules d'une certaine dimension, sont éliminées lors de la guérison avec le contenu des alvéoles.

En injectant dans la veine des bacilles morts, on observe également la nécrose et l'élimination de quelques parois interalvéolaires (1).

La tuméfaction des nodules lymphoïdes juxta-bronchiques est un fait intéressant à signaler. Ces nodules augmentent considérablement de volume du dixième au vingtième jour, mais ce n'est que du quarantième au centième jour qu'on observe l'apparition de rares cellules épithélioïdes, qui disparaissent d'ailleurs rapidement. On

---

(1) E. Coulaud : « Infection et réinfection par les bacilles morts chez le lapin » (*Revue de la Tuberculose*, n° 3, juin 1924, p. 417).

n'observe pas de follicules nets. Ce fait rappelle ce qui se produit dans les inoculations sous-cutanées de BCG chez le cobaye : simple *tuméfaction temporaire* des ganglions lymphatiques correspondant au territoire infecté.

Les lésions granuliques obtenues avec le BCG (15 milligrammes par voie intraveineuse) sont comparables à celles qu'on observe en injectant dans la veine une émulsion de bacilles morts (40 milligrammes).

Par contre, une injection de 1 milligramme de bacilles virulents se présente très différemment :

Les cellules géantes sont très précoces. On en observe une grande quantité, dès le quatrième ou cinquième jour, dans les lésions granuliques.

Mais, ce qui frappe surtout, c'est la confluence de ces lésions qui s'étendent d'alvéole en alvéole et aboutissent à la formation de tubercules importants qui se caséifient si l'animal résiste plus de quinze à dix-huit jours, ce qui est l'exception. Il meurt en effet dans ce délai, après deux ou trois jours d'asphyxie progressive.

Dans l'étude des lésions pulmonaires consécutives aux injections massives de BCG, on peut rencontrer des difficultés réelles du fait d'infections intercurrentes : broncho-pneumonies banales, épidémiques, extrêmement fréquentes chez le lapin.

Il ne s'agit presque jamais d'un animal isolé, mais de tous les animaux d'une expérience qui succombent quelques jours après l'inoculation intraveineuse de 10 à 15 milligrammes de BCG.

L'examen histologique montre alors, au niveau des poumons, des lésions considérables : lésions broncho-pneumoniques réparties en foyers ; ces foyers aboutissent à des nécroses importantes. Un observateur peu averti pourrait prendre ces lésions pour des lésions tuberculeuses. D'une part, l'inoculation étant récente, on trouve en effet de nombreux bacilles de Koch et, d'autre part, les lésions d'alvéolite tuberculeuse voisinent avec les îlots de broncho-pneu-

monie banale. Mais il suffit d'étudier les lésions bronchiques pour faire le diagnostic. (Fig. 13.)

La lumière des bronches, même de calibre important, est encombrée de leucocytes plus ou moins altérés ; çà et là l'épithélium bronchique est gravement atteint ; on peut même, dans certains cas, observer des métaplasies, cet épithélium se disposant sur plusieurs couches et rappelant les épithéliums pavimenteux stratifiés.

Autour de la bronche, on note une réaction inflammatoire d'une intensité extraordinaire ; infiltration de lymphocytes et sclérose jeune s'étendant très loin et déterminant des scléroses du parenchyme voisin avec métaplasie de l'épithélium alvéolaire, qui devient cubique. Souvent, il y a nécrose d'une fraction de la paroi bronchique et, de cette région, s'étend un foyer nécrotique intéressant le parenchyme pulmonaire. (Fig. 14.)

Ces lésions tout à fait caractéristiques de la bronchopneumonie banale du lapin ne prêtent pas à l'équivoque pour l'expérimentateur accoutumé à utiliser cet animal.

Le caractère épidémique de l'affection, le fait qu'elle ne se produit que de loin en loin sur toute une série d'animaux en expérience, fait penser déjà qu'il ne s'agit pas de tuberculose. L'examen histologique le confirme absolument.

Nous pensons que les expérimentateurs qui disent avoir obtenu, avec le BCG injecté dans la veine, des lésions caséeuses, ont considéré comme dues aux bacilles ces lésions dues, en réalité, à des « microbes de sortie ».

Nous ne voulons pas dire, d'ailleurs, que toute caséification soit impossible à réaliser en injectant dans la veine des doses massives de BCG. Il est possible qu'on puisse y parvenir, soit en utilisant des doses beaucoup plus considérables que celles que nous avons employées, soit en injectant des émulsions peu homogènes, des quantités considérables de bacilles réunis en amas créant alors d'importantes embolies veineuses.

Mais, avec les doses que nous avons employées, doses véritablement énormes (15 milligrammes) et une émulsion

assez homogène (réalisée en quelques minutes dans un flacon à billes), *nous n'avons jamais observé le moindre îlot de dégénérescence caséeuse.*

B. — *FOIE*

Dans les deux ou trois premiers jours qui suivent l'injection intraveineuse de BCG, on remarque, dans les capillaires, de nombreux polynucléaires isolés et de grands mononucléaires. De petites embolies tendent déjà à se former.

Mais c'est *vers les septième, huitième et neuvième jours* que se constituent les follicules.

Les cellules géantes sont rares, mais il en existe d'énormes (deux à trois par préparation) possédant une vingtaine de noyaux. Autour d'elles sont groupés quelques lymphocytes, le tout distendant un capillaire et ne paraissant pas modifier sensiblement le parenchyme hépatique voisin.

La plupart des follicules ne comprennent pas de cellules géantes. Les plus importants sont composés de vingt-cinq à trente cellules épithélioïdes et d'une dizaine de lymphocytes. On rencontre aussi quelques plasmazellen.

Mais, à côté de ces follicules de dimension importante, il en existe de très petits : deux ou trois cellules épithélioïdes, deux polynucléaires et autant de lymphocytes.

On remarque même de petites embolies capillaires, amorce de follicules qui ne comportent que quatre ou cinq polynucléaires accompagnés ou non de lymphocytes, et on peut découvrir dans un polynucléaire un ou deux bacilles de Koch.

Vers le vingtième jour, la plupart des follicules sont constitués uniquement de cellules épithélioïdes et de quelques grands mononucléaires. Les lymphocytes sont devenus rares.

Ce qui frappe, dans l'aspect du parenchyme hépatique *le trentième jour,* c'est le grand nombre de cellules géantes. Certaines sont isolées, semées dans le parenchyme hépatique sain, et occupent vraisemblement la lumière d'un capillaire ; d'autres sont entourées de deux ou trois mononucléaires ou cellules épithélioïdes.

Il reste encore des amas de cellules épithélioïdes entourés de quelques lymphocytes. (Fig. 15.)

Ces follicules, ces cellules géantes, ne paraissent affecter en rien l'état du parenchyme hépatique voisin.

C'est également vers le trentième jour que se produit une infiltration des espaces de Kiernan, infiltration à lymphocytes, parfois assez importante. S'agit-il ici d'un retentissement des lésions sur un relais lymphatique, analogue à ce qui se produit dans le poumon au niveau des nodules lymphoïdes juxta-bronchiques ?

C'est infiniment probable. Mais ces infiltrations leucocytaires des espaces de Kiernan sont très difficiles à étudier chez le lapin, étant donné la très grande fréquence des coccidioses latentes. Celles-ci provoquent souvent, au niveau des espaces de Kiernan, des infiltrations, des réactions inflammatoires aboutissant à des scléroses. Elles rendent bien fragiles les diverses interprétations des observations faites à ce niveau à la suite de telle ou telle expérience.

Vers le soixantième jour, la plupart des follicules ont disparu, mais il en reste cependant quelques-uns, vraisemblablement les plus importants. Çà et là, semées dans le parenchyme hépatique, on voit de nombreuses cellules géantes, presque toutes isolées. Elles représentent probablement le dernier stade d'évolution des follicules avant leur disparition. En divers points, on observe également quelques amas lymphocytaires isolés. (Fig. 16.)

A partir du centième jour, les follicules deviennent extrêmement rares et sans qu'on ait pu remarquer à aucun moment une altération du parenchyme hépatique.

Le cent cinquantième jour enfin, il ne reste plus aucune

lésion et il est impossible de différencier le foie de l'animal ayant reçu l'injection intraveineuse de 15 milligrammes de BCG du foie d'un lapin normal. (Fig. 17, 18, 19, 20.)

C. — *RATE*

Ce n'est que vers le huitième ou dixième jour qu'on peut remarquer, dans les corps lymphoïdes, quelques cellules épithélioïdes groupées en un amas de deux à cinq ; les sinus demeurant libres.

A partir du douzième au quatorzième jour, les cellules épithélioïdes apparaissent nombreuses dans les sinus et, déjà, on observe des cellules géantes de petite dimension. On remarque également des amas de cellules épithélioïdes en pleins follicules lymphoïdes. Ce sont des amas de quatre à cinq cellules.

Vers le vingtième jour, les cellules épithélioïdes se rencontrent plus nombreuses encore au niveau des sinus qui, le trentième jour, sont envahis presque en totalité par les cellules épithélioïdes.

Mais c'est au soixantième jour qu'on observe les modifications les plus nettes. Tous les sinus sont remplis de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de petit diamètre, ne comportant qu'un petit nombre de noyaux (de trois à dix environ).

A partir du cent vingtième jour, on ne rencontre plus de cellules épithélioïdes dans les follicules lymphoïdes, et les sinus commencent à redevenir normaux. On remarque, au niveau de beaucoup d'entre eux (dont la paroi n'a jamais été modifiée), des débris de cellules épithélioïdes ou des cellules très altérées, en voie d'élimination.

Au deux centième jour, la rate est redevenue rigoureusement normale.

PLANCHES

EXTRAITES DU MÉMOIRE DU
Dr COULAUD PARU DANS LES
Ann. de l'Institut Pasteur, *T.* LXI

(PHOTOGRAMMES DE M. JEANTET)

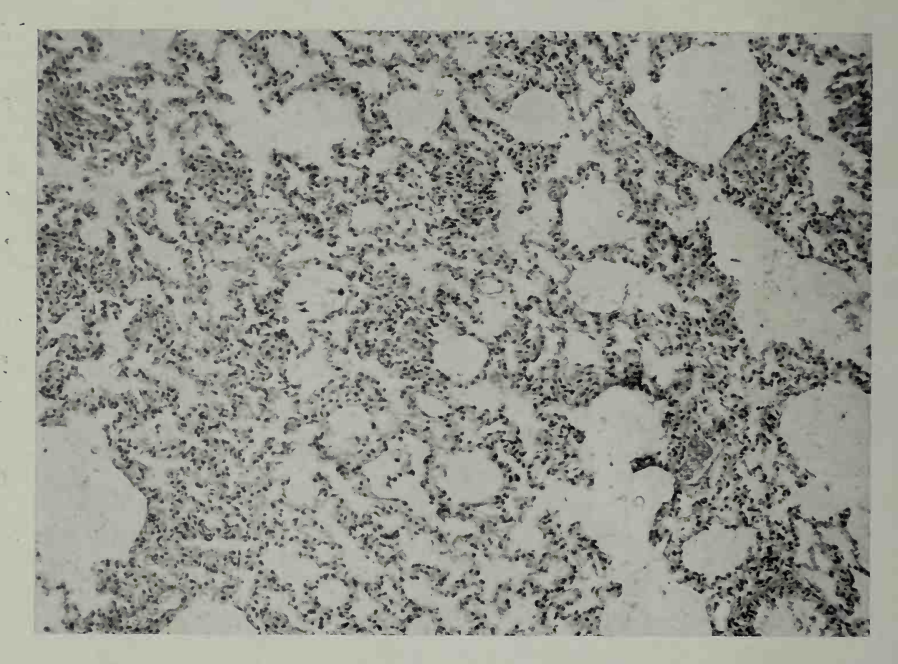


Fig. 1. — Aspect du poumon vingt-quatre heures après l'injection intraveineuse de 10 milligrammes de BCG. Follicules en voie de formation; précocité des lésions d'alvéolite. Grossissement : 100 diamètres.

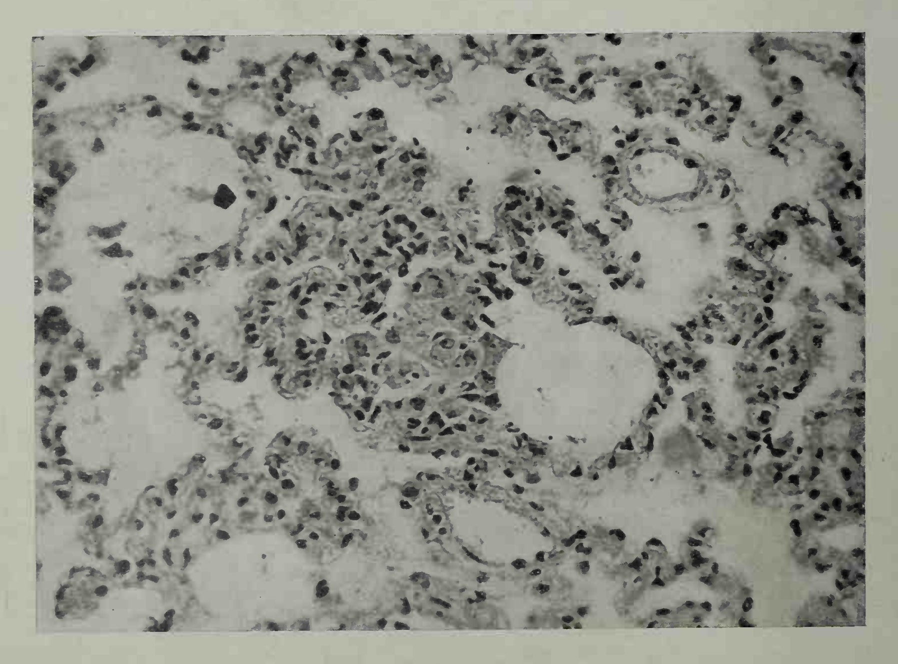


Fig. 2. — Aspect du poumon vingt-quatre heures après l'injection intraveineuse de 10 milligrammes de BCG. Follicules en voie de formation; précocité des lésions d'alvéolite. Grossissement : 300 diamètres.



Fig. 3. — Aspect du poumon dix jours après l'injection intraveineuse de 15 milligrammes de BCG. Follicules constitués. Presque tous sont nettement intra-alvéolaires. Grossissement : 50 diamètres.

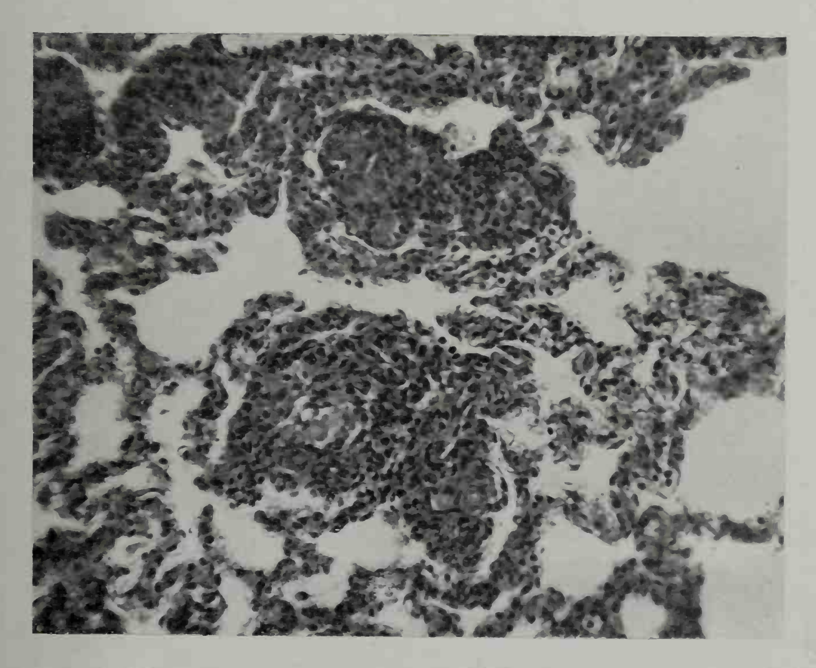


Fig. 4. — Aspect du poumon dix jours après l'injection intraveineuse de 15 milligrammes de BCG. Follicules constitués. Presque tous sont nettement intra-alvéolaires. Grossissement : 200 diamètres.

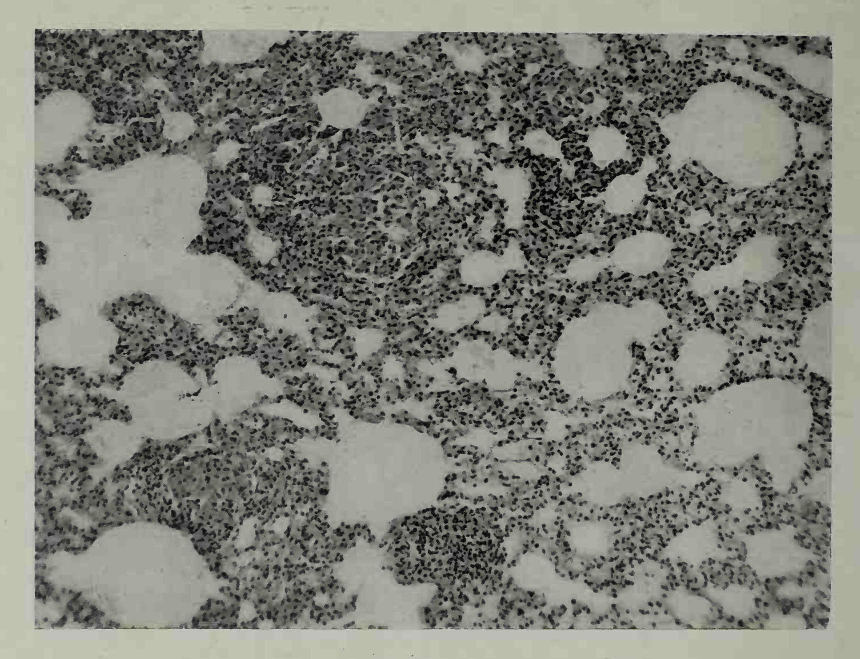


Fig. 5. — Aspect du poumon trente-cinq jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Grossissement : 100 diamètres.

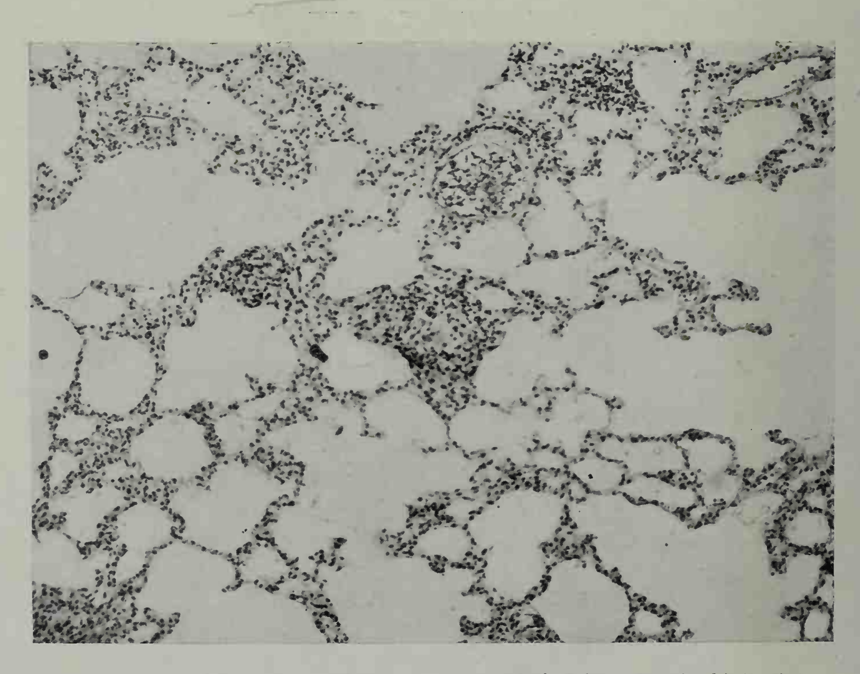


Fig. 6. — Un autre aspect du poumon trente-cinq jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Grossissement : 100 diamètres.



Fig. 7. — Lésions corticales d'alvéolite desquamative sans lésions spécifiques (pneumonie blanche), soixante jours après l'injection intraveineuse de BCG. Grossissement : 100 diamètres.

Fig. 8. — Lésions corticales d'alvéolite desquamative sans lésions spécifiques (pneumonie blanche), soixante jours après l'injection intraveineuse de BCG. Grossissement : 300 diamètres.

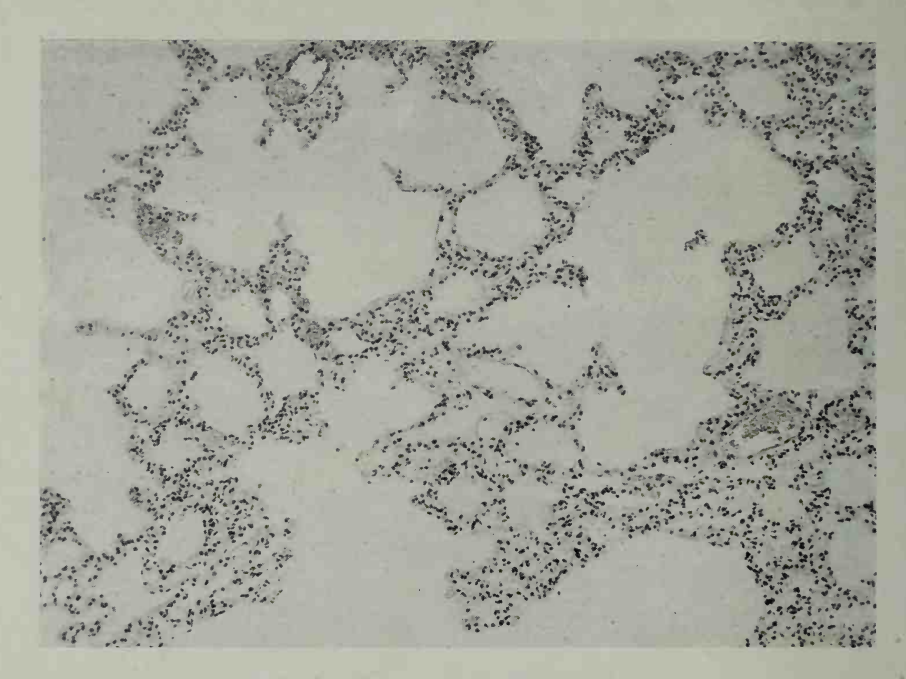


Fig. 9. — Aspect du poumon deux cents jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Disparition des follicules.

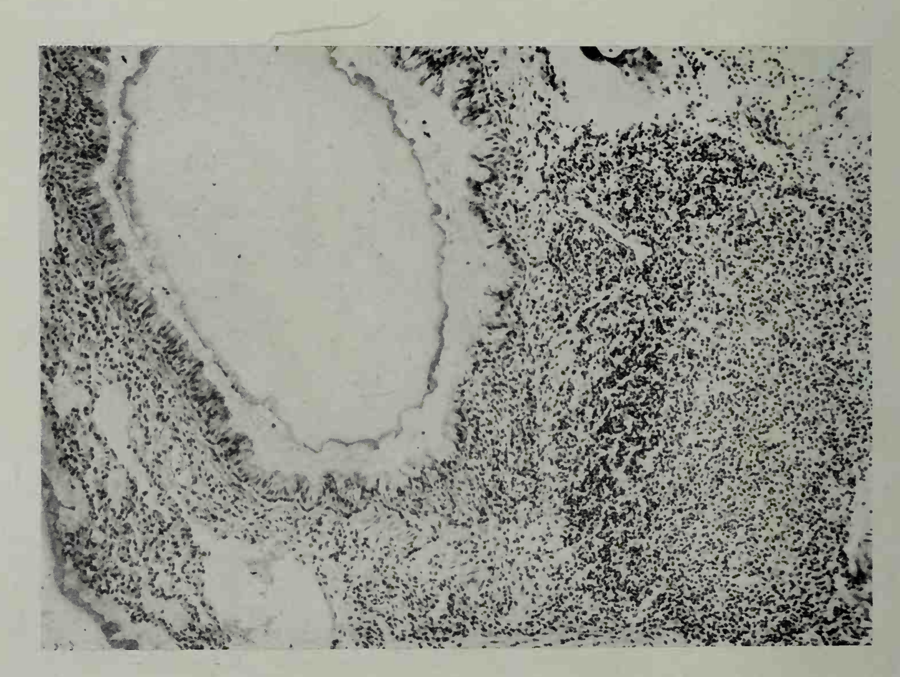


Fig. 10. — Aspect d'un nodule lymphoïde juxta-bronchique, augmenté de volume deux cents jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Grossissement : 100 diamètres.

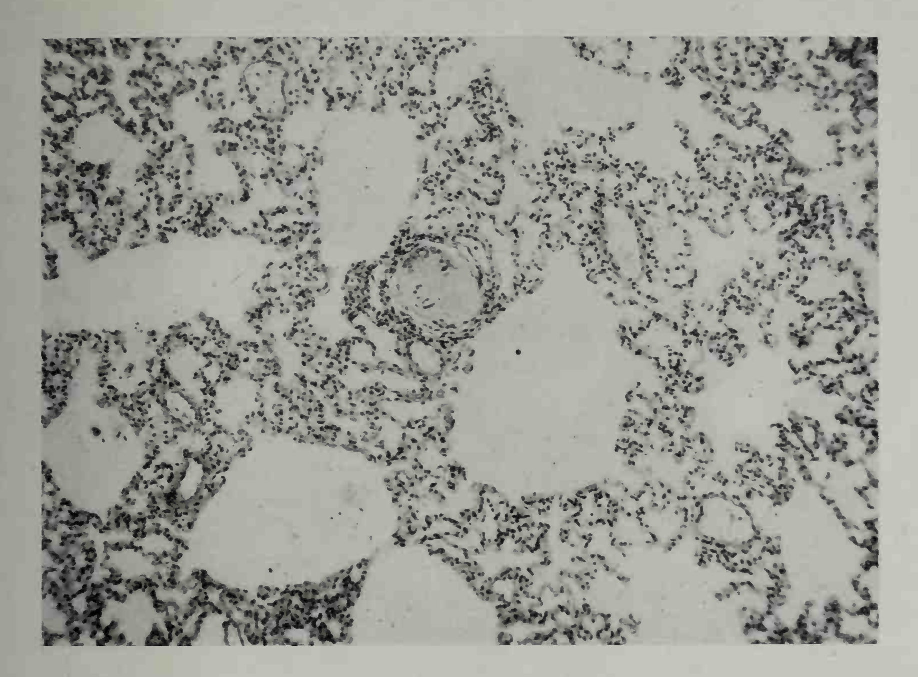


Fig. 11. — Aspect du poumon deux cent six jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Cellule géante de grande dimension entourée d'un mince anneau fibreux, dernier vestige de l'infection par le BCG. Grossissement : 100 diamètres.

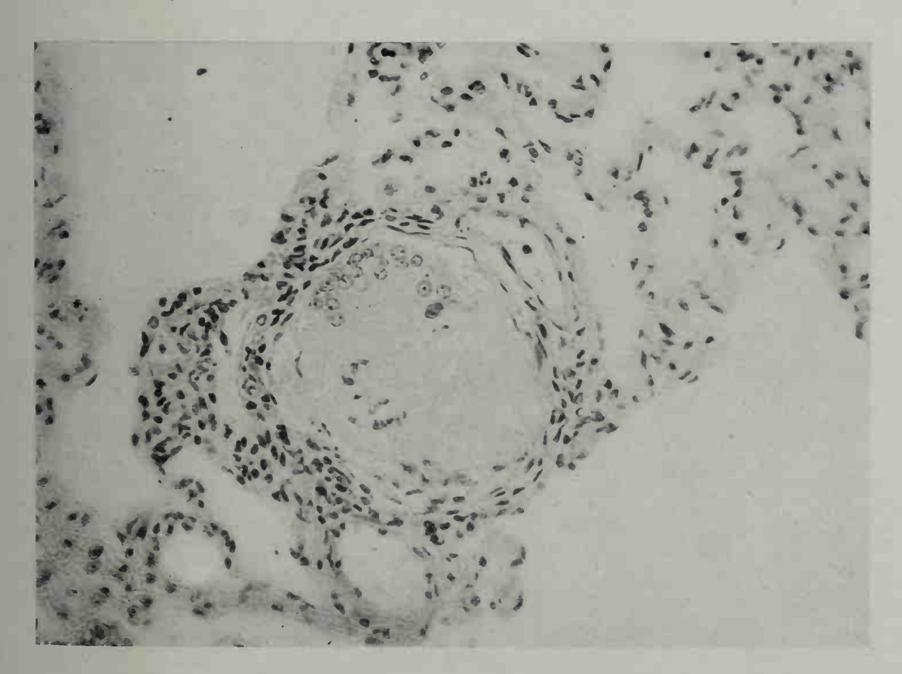


Fig. 12. — Aspect du poumon deux cent six jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Cellule géante de grande dimension entourée d'un mince anneau fibreux, dernier vestige de l'infection par le BCG. Grossissement : 300 diamètres.

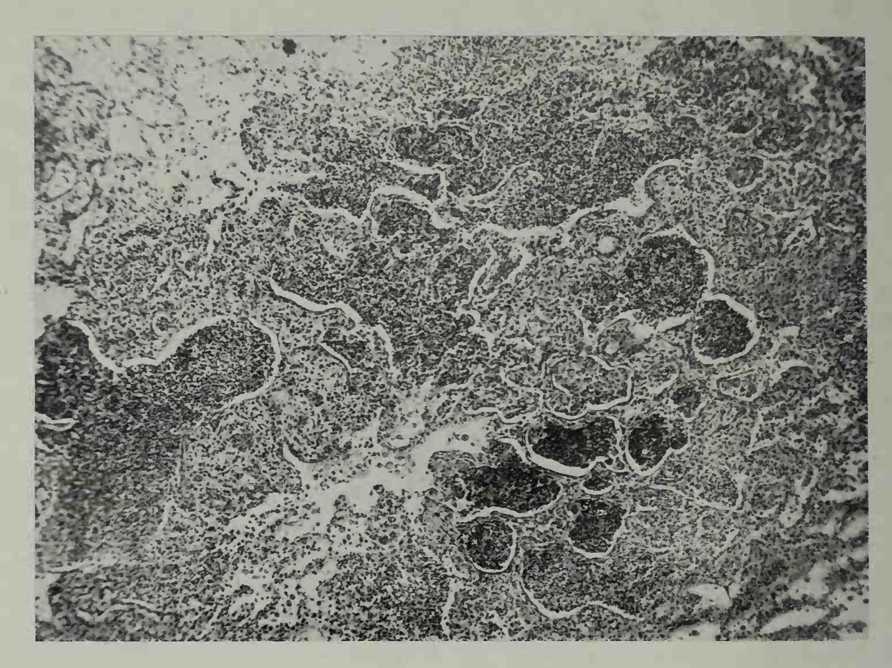


Fig. 13. — Lésions mixtes d'alvéolite tuberculeuse et de broncho-pneumonie banale nécrosante (microbe de sortie) ayant causé la mort de l'animal vingt et un jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Grossissement : 50 diamètres.

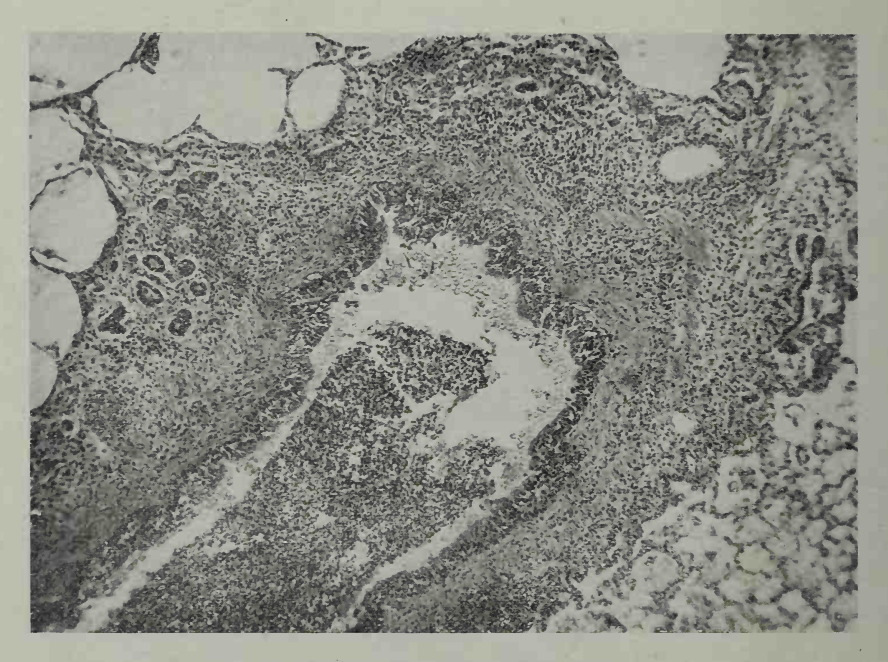


Fig. 14. — Le même poumon, aspect d'une bronche. Grossissement : 50 diamètres.

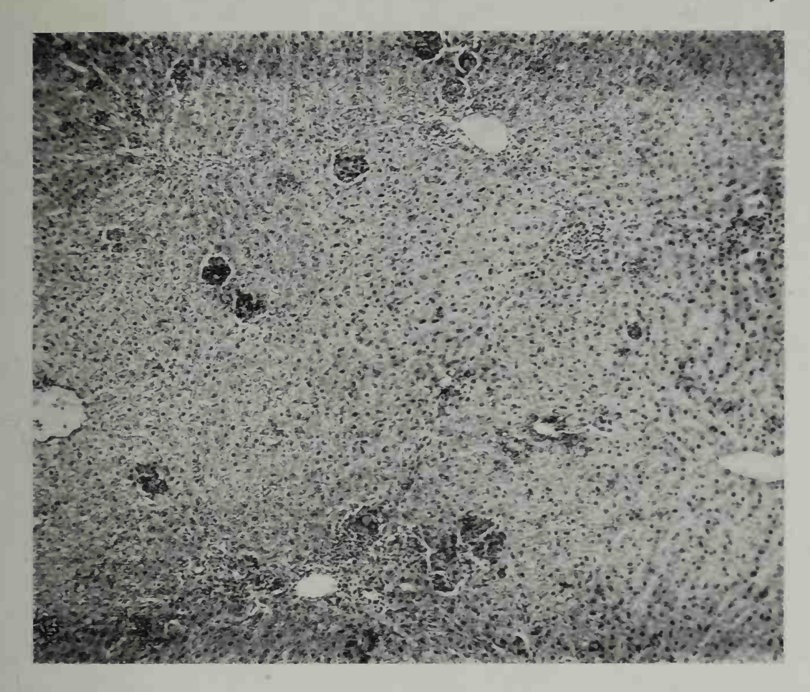


Fig. 15. — Aspect du parenchyme hépatique vingt-huit jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Nombreux follicules. Grossissement : 50 diamètres.

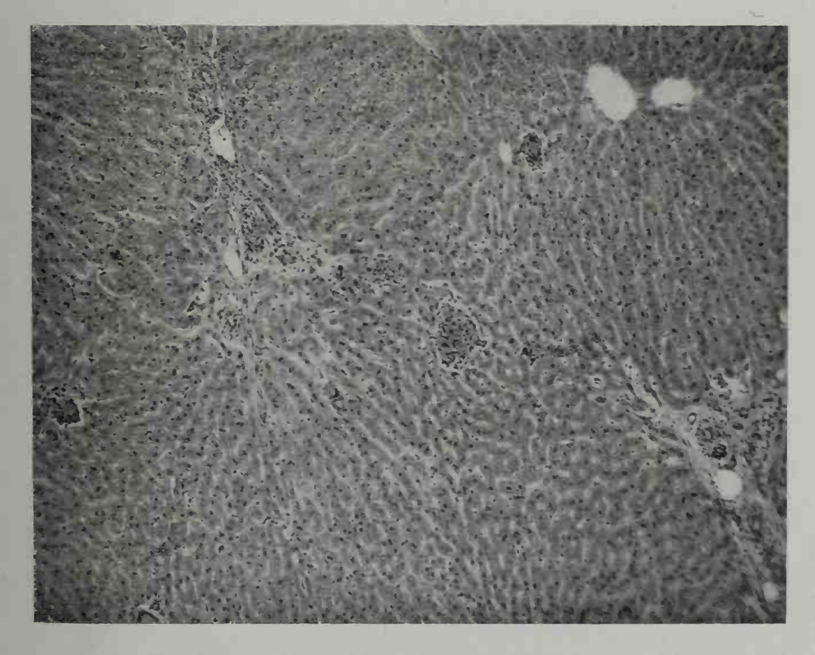


Fig. 16. — Aspect du parenchyme hépatique soixante jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Diminution sensible du nombre des follicules. Grossissement : 50 diamètres.

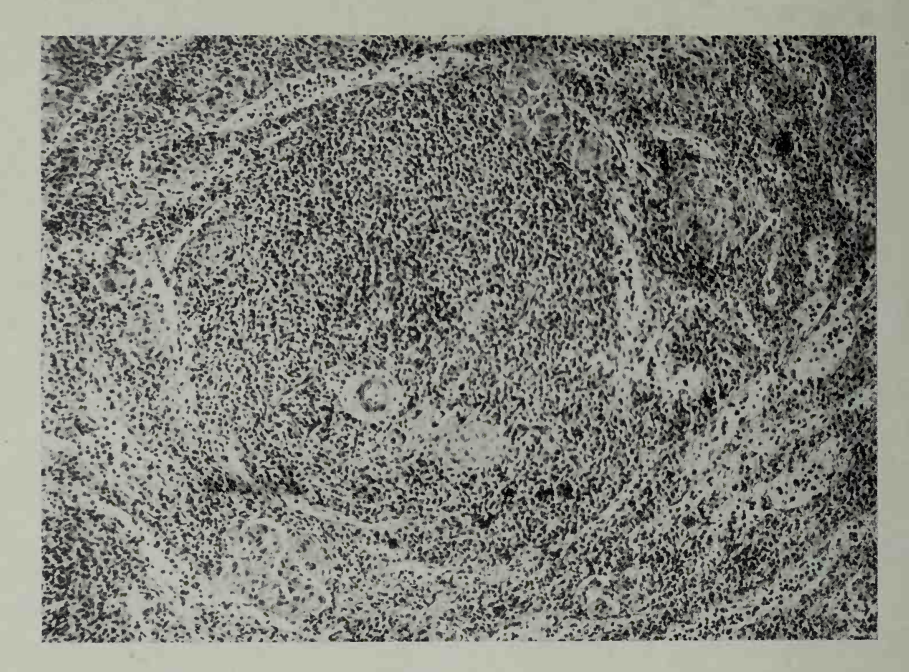


Fig. 17. — Aspect de la rate quarante jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Amas de cellules épithélioïdes dans un nodule lymphoïde.

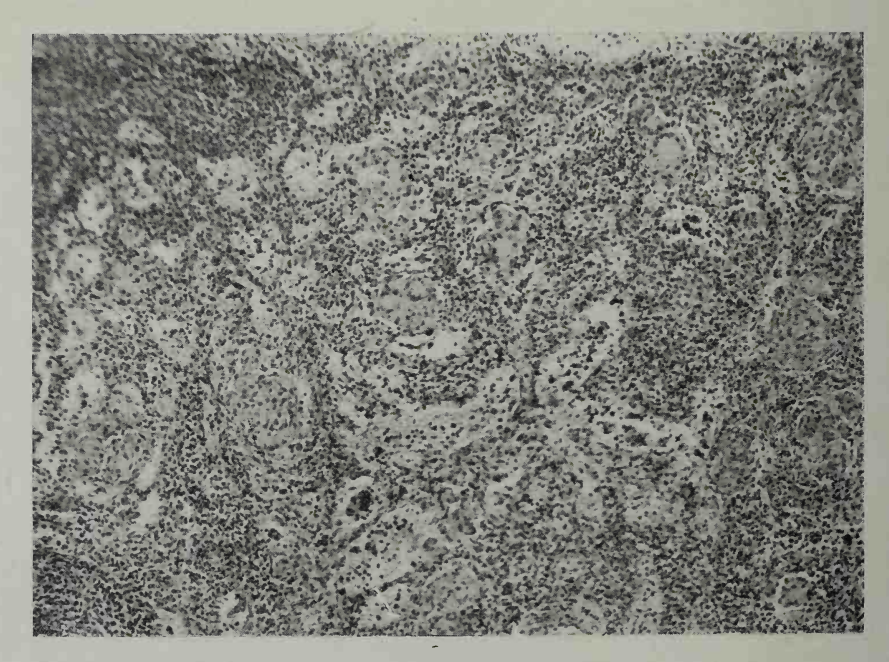


Fig. 18. — Aspect de la rate soixante-dix jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Les sinus sont pleins de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de petit modèle. Grossissement : 100 diamètres.

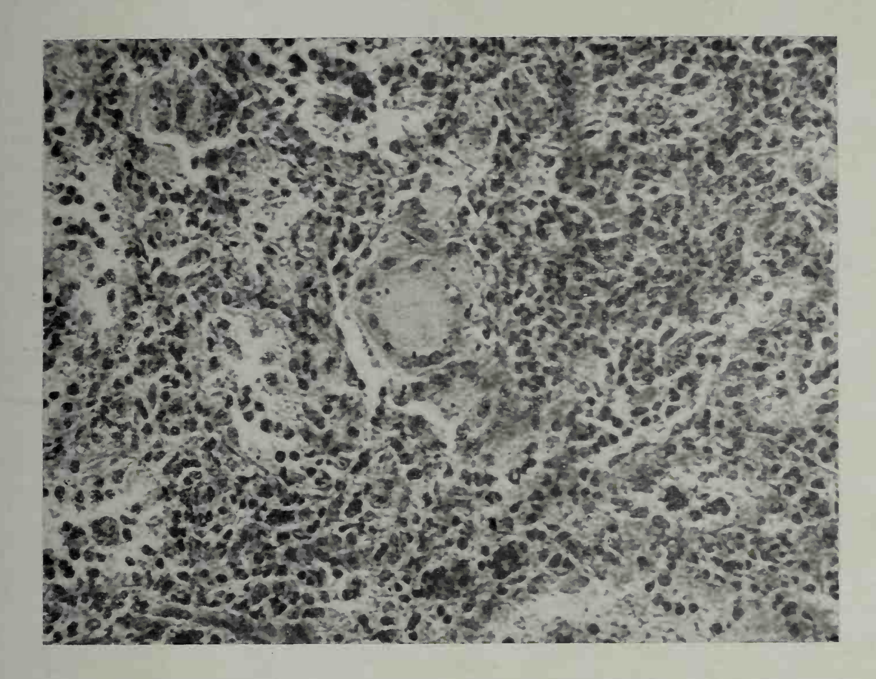


Fig. 19. — Aspect de la rate soixante-dix jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Les sinus sont pleins de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de petit modèle. Grossissement : 300 diamètres.

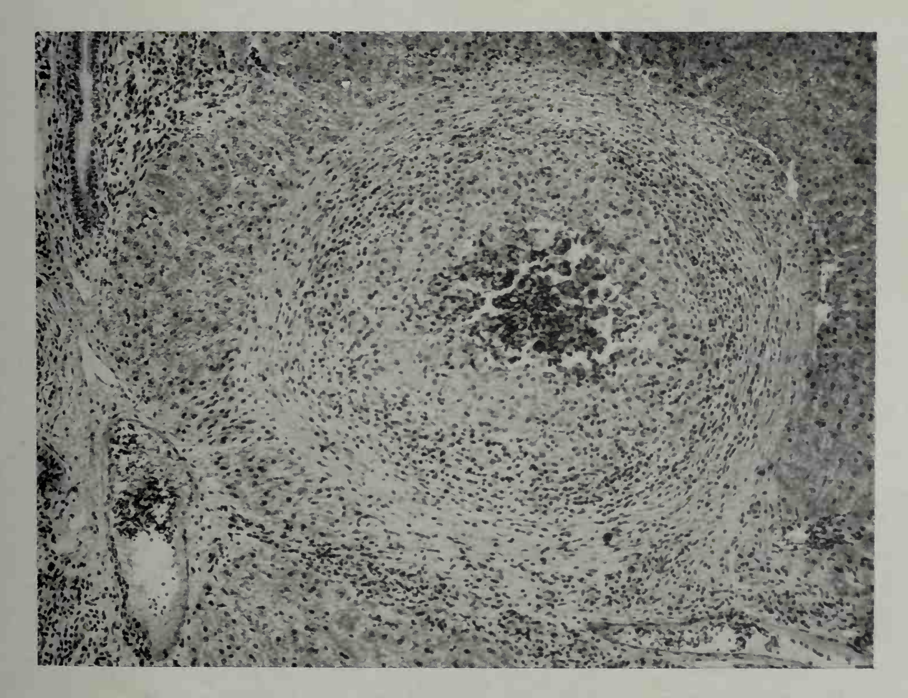


Fig. 20. — Tubercule hépatique à centre caséeux entouré d'une coque scléreuse très développée trouvé chez un animal ayant reçu une injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes) deux cent six jours auparavant. Intégrité du poumon et de la rate. Grossissement : 100 diamètres.

D. — *REINS ET AUTRES ORGANES*

Tous les autres viscères, reins, surrénales, pancréas, corps thyroïde, n'ont jamais cessé d'être rigoureusement normaux chez les animaux ayant reçu 15 milligrammes de BCG dans la veine.

CONCLUSION

Au cours d'expériences très nombreuses, tous les lapins ayant reçu dans la veine des doses importantes de BCG (atteignant souvent 15 milligrammes) ont présenté une granulie pulmonaire hépatique et splénique évoluant vers une guérison complète.

Cette granulie, transitoire dans les conditions où nous nous sommes placés, *n'a jamais abouti à une caséification,* et la guérison histologique a toujours été obtenue en sept à dix mois.

Le terme de *guérison* s'entend ici au sens le plus strict du mot, puisque rien, ni altération des tissus, ni cicatrice, ne permet plus de distinguer au microscope les tissus d'un lapin sain de ceux d'un animal ayant reçu dans la veine des doses massives de bacille BCG.

QUATRIÈME PARTIE

LA VACCINATION PRÉVENTIVE
DES ENFANTS NOUVEAU-NÉS
PAR LE " BCG "

I

MORTALITÉ PAR TUBERCULOSE DES ENFANTS DE 0 A 1 AN

FRÉQUENCE ET GRAVITÉ DE L'INFECTION BACILLAIRE DANS LE PREMIER AGE INFECTION INTRA-UTÉRINE

En poursuivant nos recherches et nos enquêtes sur la fréquence et la gravité de l'infection bacillaire dans l'espèce humaine chez les sujets appartenant aux différentes races et aux différents âges de la vie (1), notre attention s'est naturellement fixée sur ce fait que, dans tous les milieux sociaux de vieille civilisation, la tuberculose fait un grand nombre de victimes parmi les très jeunes enfants d'un an et au-dessous, surtout parmi les *enfants nés de mères tuberculeuses* ou *élevés dans un foyer familial contaminé.* Elle est presque inévitable pour tout enfant nourri par une mère phtisique. Celle-ci infecte son nourrisson, pour ainsi dire par chacun de ses gestes, par ses mains, par son propre lait, par la tétine du biberon, par son mouchoir, par sa salive et par ses baisers. Et cette infection offre une telle gravité par sa continuité et par sa masse, que beaucoup de pédiatres affirment qu'en de tels cas, la

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur,* juillet 1912, p. 497.

mortalité avant la fin de la première année atteint ou dépasse 57 % ; tandis que, si la contagion ne s'exerce qu'après la fin de la première année, entre un an à deux ans et demi, les risques de mort tombent à 1,66 %.

D'après Cocault-Duverger (1), la mortalité de la tuberculose contractée avant l'âge d'un an serait de 35 %, alors qu'elle devient presque nulle pour les cas contractés pendans la deuxième année.

Les statistiques hospitalières parlent dans le même sens. On constate dans tous les pays que l'infection bacillaire survenant dans les premières semaines après la naissance et jusqu'au huitième mois est presque fatalement mortelle. Passé le huitième mois et jusqu'au douzième, sa gravité est un peu moindre. Du douzième au quinzième, elle est, de nouveau, considérable, puis elle s'abaisse de seize à vingt-quatre mois pour devenir très faible dans la suite, jusqu'à l'adolescence. Lorsqu'elle se manifeste après deux ans, son pronostic est infiniment moins grave : elle prend alors la forme chronique. Ce sont les localisations aux groupes ganglionnaires, aux articulations et aux os qui apparaissent et qui, sous l'influence de réinfections accidentelles d'origine exogène ou endogène (tubercules caséifiés dont le contenu se déverse dans quelque vaisseau sanguin) détermineront, vers l'âge de la puberté ou à l'âge adulte, la phtisie pulmonaire ou d'autres formes de tuberculose, de gravité variable suivant les organes qui se trouveront particulièrement atteints.

On ne peut plus douter actuellement, depuis les travaux de von Pirquet et de Hamburger, qui ont précédé les nôtres sur ce sujet, que la tuberculose de l'adolescence et celle de l'âge adulte soient, dans l'immense majorité des cas (sauf dans les régions du globe où cette maladie n'a encore que peu pénétré), la manifestation plus ou moins tardive et bruyante d'une infection préexistante contractée dès le

(1) *Evolution et pronostic de la tuberculose du nourrisson,* thèse de Paris, 1922.

jeune âge et activée par une ou plusieurs réinfections massives. Ainsi que l'a dit BEHRING, elle est presque toujours *le dernier vers d'une romance chantée par la mère ou par la nourrice auprès du berceau.*

Il est donc nécessaire que nous tâchions de recueillir quelques précisions sur l'importance de la mortalité causée par la tuberculose parmi les enfants, de la naissance à un an, dans les divers pays, pour mesurer l'importance et la portée des résultats pratiques qu'on pourrait espérer atteindre en effectuant la prémunition de ces enfants avec le *BCG dès après la naissance.*

Les statistiques officielles ne peuvent malheureusement nous fournir aucune documentation utilisable parce que (sauf depuis peu de temps en Grande-Bretagne et dans quelques Etats de l'Amérique du Nord), il n'existe pas de déclaration obligatoire des cas mortels de tuberculose (1).

Cependant, on peut se faire une idée, au moins approchée, de la gravité de la situation, par ce que l'on constate dans les hôpitaux d'enfants, où les causes de mort sont aussi exactement établies qu'il est possible, souvent contrôlées par les autopsies, et où l'on peut relever avec assez de précision la proportion des morts par tuberculose, par rapport au nombre des décès dus à d'autres causes de maladies.

---

(1) En Prusse, d'après PRINZING et FLÜGGE, pour 10.000 nés vivants, la mortalité par tuberculose serait :

Jusqu'à un an	24,92
De un à deux ans	17,01
De cinq à quinze ans	4,0

Toujours sur 10.000 nés vivants de 1901 à 1902 dans les pays ci-après, la mortalité par tuberculose jusqu'à un an était :

En Prusse	17,1
En Bavière	39,2
En Saxe	15,5
En Wurtemberg	27,2
A Berlin	29,4
Pour l'Allemagne entière	21,5
En Italie	31,3
En Angleterre	61,2

Voici les chiffres fournis par quelques auteurs :

VILLES	AUTEURS	Mortalité par tuberculose jusqu'à un an pour 100 décès de toutes causes
Paris	LANDOUZY	27,8
—	H. BARBIER et BONDON	25
—	COMBY	16
—	KUSS	13
Vienne	HAMBURGER	15,4
Dresde	SCHLOSSMANN	6,8
Breslau	WINCKLER	31,4
Prague	KATHOLICKY	28,4
Stockholm ...	MEDIN	8
Oslo	HARBITZ	42,7
Philadelphie..	HAND	34,6

La moyenne générale serait donc de *22,6 décès par tuberculose pour 100 décès de la naissance à un an* survenus dans les services hospitaliers.

Mais cette mortalité, déjà considérable, est formidablement accrue par les conditions d'existence de l'enfant né de mère tuberculeuse ou élevé dans un foyer familial infecté.

P. STRAUSS a relevé, dans les fiches des dispensaires réunies par le casier sanitaire de Paris, les indications fournies par 1410 familles de tuberculeux qui avaient eu, au total, 6.820 enfants de 1906 à 1911.

3.429 de ces enfants, soit 50,28 % étaient morts. Parmi ces familles, on en a noté 81 qui, sur 763 enfants, en avaient perdu 586, soit 76,8 %. Les 177 qui restaient étaient tous plus ou moins gravement contaminés.

On savait déjà, par la recherche des réactions tuberculiniques suivant le procédé de V. PIRQUET (cuti-réaction) que, sur 100 enfants vivant dans un milieu tuberculeux, 76 sont déjà infectés avant la fin de la première année, et ROPKE MARGARETE (1) *a montré que 40 % des réactions positives s'observent chez des enfants qui vivent en contact avec des*

(1) *Beit. Z. Klinik. der Tub., 54,* 1923, 252.

tuberculeux au début, non cracheurs de bacilles, ce qui atteste le danger des contacts prolongés, même avec les sujets atteints de tuberculoses dite *fermées.*

Récemment, J. Parisot et H. Saleur ont fait connaître les résultats du dépouillement de 1090 dossiers du dispensaire Villemin, à Nancy (1).

Leur enquête a porté sur un total de 1700 enfants vivant, les uns dans un milieu indemne de tuberculose, les autres dans un milieu contaminé.

Ils ont trouvé :

1° *En milieu indemne :*	*Pourcentage de cuti-réactions positives à la tuberculine*
De la naissance à deux ans, sur 98 enfants........	0
De deux à cinq ans, sur 115 enfants..............	8,69
De cinq à onze ans, sur 237 —	31,64
De onze à quinze ans, sur 148 —	57,43
2° *En milieu contaminé :*	
De la naissance à deux ans, sur 47 enfants........	53,0
De deux à cinq ans, sur 86 enfants..............	82,5
De cinq à onze ans, sur 152 —	91,3
De onze à quinze ans, sur 95 —	93,6

Ces chiffres ne prouvent pas qu'en milieu indemne la contamination ne s'est pas réalisée dans le tout jeune âge. Il est infiniment probable, au contraire, qu'elle s'est déjà produite chez tous les enfants qui, plus tard, de deux à quinze ans, réagiront à la tuberculine. Mais la période *antéallergique* est sans doute beaucoup plus longue chez les jeunes sujets qui n'ont que de rares contacts avec des bacillifères *fermés.*

Par contre, en milieu contaminé, on peut dire, avec J. Parisot et H. Saleur, que l'infection bacillaire précoce est la règle à peu près absolue.

(1) *Rev. d'Hyg. et de Prophylaxie sociales,* nov. 1926, 281.

Le facteur actif de contagion a naturellement aussi une grande importance. Léon Bernard et Debré ont établi que la contagion des nourrissons jusqu'à un an s'effectue dans 76,6 % des cas par la mère, dans 16 % des cas par le père, et dans 7,4 % des cas seulement par d'autres membres de la famille ou par des étrangers.

Mais leur statistique porte presque exclusivement sur la clientèle de la crèche de l'hôpital Laënnec, qui ne reçoit que les enfants de mères tuberculeuses, de sorte qu'elle est inexacte en ce qui concerne la fréquence relative de la contamination des enfants par le père.

H. Lemaire (1) relate vingt-trois cas mortels de tuberculose du nourrisson pour lesquels la source de contagion fut :

La mère seule, six fois.
Mère et père, trois fois.
Père seul, neuf fois.
Grand'mère, deux fois.
Collatéraux, deux fois.
Nourrice mercenaire, une fois.

Dans ces vingt-trois cas mortels, la durée de la contagion n'a été qu'une seule fois inférieure à quatre mois.

J. Parisot et H. Saleur ont relevé dans leur enquête les chiffres suivants :

Facteur de contagion	*Nombre de sujets observés*		*Proportion p. 100 d'infectés*
Mère seule	115,	cohabitation	89
Père seul	221	—	83
Aïeux et collatéraux.............	185	—	79
Domestiques et familles..........	24	—	85
Contact parents ou étrangers....	53	—	94

Enfin Wilhelm Weinberg (2), qui a réuni d'importantes

(1) *Rev. de la Tuberculose,* mars 1925, 228.
(2) *Die Kinder der Tuberculöser,* Leipzig, 1913.

statistiques à Stuttgart, de 1873 à 1889, montre que la mortalité des enfants jusqu'à un an, nés de mère tuberculeuse, est de 30,52 % ; que celle des enfants nés de pères tuberculeux se trouve être presque égale : 29,88 %, et que celle des enfants nés de père et mère tuberculeux est de 31,92 %.



Pour nous rendre compte, avec toute l'approximation désirable, *de la mortalité réelle des enfants nés de mères tuberculeuses au cours de la première année de leur existence,* nous avons entrepris, en 1925, une enquête auprès de chacun des dispensaires antituberculeux qui, dans quatre-vingts départements français, exerçaient alors une surveillance directe sur les familles tuberculeuses qui leur étaient connues.

Nous avons donc prié les médecins chefs de ces dispensaires de vouloir bien répondre aux trois questions suivantes :

1° Combien de femmes tuberculeuses, assistées ou surveillées par le dispensaire, ont eu des enfants au cours de l'année 1922 ?

2° Combien de ces mères, tuberculeuses en 1922, survivaient encore au 1er janvier 1925 ?

3° Combien d'enfants nés de ces mères tuberculeuses en 1922 avaient succombé, jusqu'au 1er janvier 1925, à des affections présumées tuberculeuses ?

Nous avons pu réunir quatre-vingt-dix-neuf réponses précises qui ont donné les chiffres suivants :

1362 femmes tuberculeuses (dont 248 pour Paris et le département de la Seine) ont accouché en 1922 ; 623 seulement, soit 46 % (dont 145 pour Paris et la Seine), survivaient au 1er janvier 1925.

Sur les 1364 enfants (il y avait eu deux naissances gémellaires) nés de ces mères tuberculeuses en 1922, il en est

mort, d'affections présumées tuberculeuses, de la naissance à un an, 327, soit 24 %.

A Paris, d'après les chiffres qui nous ont été obligeamment fournis par l'Office d'Hygiène sociale de la Seine (dont M. le préfet Guillon était alors directeur), cette proportion s'élève à 32,6 %.

Rappelons, d'autre part, les chiffres cités par Léon Bernard, Robert Debré et Marcel Lelong (1), et qui se référaient à l'Œuvre de placement familial des Tout-Petits nés de mères tuberculeuses et séparés aussitôt que possible après la naissance :

Sur 171 enfants placés, 17 étaient déjà contaminés lors de leur placement (ils réagissaient positivement à la tuberculine), 13 d'entre eux sont morts, *soit 7,60 %.*

Sur 66 enfants nés dans les mêmes conditions et qui, pour des raisons diverses, ne purent pas être recueillis par l'Œuvre, 54, soit 80 %, étaient morts très rapidement, presque tous avant la fin de la première année.

D'après ses observations à la clinique pédiatrique de Stockholm, le professeur Forssner *trouve que 70 % des enfants nés de mères tuberculeuses, et élevés par celles-ci, meurent avant la fin de leur douzième mois.*

Dans les dispensaires de la Ligue nationale belge contre la Tuberculose, Falloise a relevé une mortalité par tuberculose de 20 %, de la naissance à un an, parmi les enfants nés et restés au contact de leur mère tuberculeuse, sous la surveillance des visiteuses d'hygiène.

A Londres, G. Lissant Cox et A. Salusbury Mac Nalty, du ministère de la Santé publique, ont trouvé, pour un seul dispensaire, une mortalité de 22 %.

Tous ces chiffres sont remarquablement concordants. Il convient de faire observer qu'ils se rapportent à des enfants dont les mères sont surveillées et éduquées par les œuvres sociales, et que beaucoup d'entre eux sont mis plus

---

(1) *Académie de Médecine,* 13 mars 1925.

ou moins, dès leur naissance, à l'abri des risques de contagion familiale.

Par conséquent, si nous prenons en considération seulement le chiffre moyen le plus bas fourni par notre enquête auprès des dispensaires contrôlés par le Comité national de défense contre la Tuberculose, on peut affirmer qu'actuellement, en France, plus de *25 % des enfants nés de mères tuberculeuses ou élevés dans un foyer familial contaminé, succombent à l'infection tuberculeuse au cours de la première année de leur existence.*

La comparaison du taux de mortalité par tuberculose parmi les enfants, de la naissance à un an, nés et élevés en milieu contaminé, et *prémunis par le BCG,* avec celle des enfants du même âge, *non prémunis,* nés et élevés dans des conditions identiques, va nous permettre d'évaluer le bénéfice social que l'on peut escompter de la mise en pratique de la vaccination préventive.



INFECTION INTRA-UTÉRINE

Encore, dans cette évaluation, convient-il de réserver la part qui revient indiscutablement à l'*infection intra-utérine,* dont les recherches récentes ont montré l'importance, ignorée ou méconnue jusqu'à ces derniers temps.

On savait bien, depuis les travaux déjà anciens de CALMETTE, GUÉRIN et DELÉARDE (1) et par ceux d'ELISABETH PROSPERT (2), effectués dans notre laboratoire et dans les services de MARFAN, NOBÉCOURT, LEREBOULLET, MÉRY et DEBRÉ, APERT, AVIRAGNET, aux Enfants assistés et aux

(1) *Acad. des Sc.,* 21 mai 1906.
(2) *Soc. de Biol.,* 19 juillet 1924.

Enfants malades, que, très souvent, les ganglions mésentériques de jeunes enfants, en apparence parfaitement indemnes de tuberculose et morts de diverses maladies, recèlent des bacilles tuberculeux virulents susceptibles d'infecter les cobayes auxquels on les inocule ; mais personne ne pouvait supposer que, parmi les enfants nés de mères tuberculeuses qui succombent en nombre relativement important dès les premiers jours ou dans les trois ou quatre premiers mois après leur naissance, de débilité congénitale, ou sans cause connue, sans présenter la moindre lésion tuberculeuse visible à l'autopsie, plusieurs sont en réalité victimes d'une infection réalisée *in utero,* pendant la gestation de la mère, par le passage, à travers le placenta, d'un *ultra-virus tuberculeux* dont seule l'inoculation expérimentale a pu nous révéler l'existence. Cet ultra-virus traverse les filtres de porcelaine et, ainsi que nous l'avons démontré avec J. Valtis, en 1925 (1), est susceptible, lorsqu'on l'inocule aux femelles de cobayes pleines, d'infecter l'organisme des fœtus et de déterminer les lésions tuberculeuses dans lesquelles on retrouve les formes normales, acido-résistantes, du bacille tuberculeux.

A la suite de nos expériences, d'autres faits publiés par F. Arloing et A. Dufourt (de Lyon) (2) d'une part, par A. Calmette, J. Valtis et M. Lacomme (3), avec la collaboration du professeur A. Couvelaire, d'autre part, ont apporté de multiples preuves de la fréquence relative avec laquelle se réalise ainsi la contamination des fœtus, alors même que la tuberculose de la mère n'offre pas une évidente gravité.

Les observations de A. Couvelaire, confirmées par les accoucheurs de tous les pays, avaient montré que beaucoup d'enfants nés de mères tuberculeuses dans les maternités, et séparés de leur mère dès la naissance, succombent sans

---

(1) *Acad. des Sciences,* 181, 15 octobre 1925.
(2) *Ibid.,* 181, novembre 1915.
(3) *Ibid.,* 183, 8 novembre 1926.

cause apparente au cours des premières semaines de leur vie. La proportion de ces morts, dites *inexpliquées,* oscille entre 12 et 38 %.

Il apparaît certain maintenant qu'une partie, qu'on peut évaluer au moins à un cinquième, de ces morts, est imputable à l'infection transplacentaire par l'ultra-virus tuberculeux, le plus grand nombre des autres paraissant résulter des conditions de nutrition défectueuses qu'impose la séparation.

Est-ce à dire que cette infection transplacentaire doive être considérée comme assez fréquente et assez grave par ses conséquences pour rendre inutiles à la fois la vaccination préventive après la naissance et les efforts des organisations de prophylaxie antituberculeuse en vue de l'éloignement immédiat du nourrisson de sa mère phtisique ?

Assurément non, car les faits sont là pour témoigner de la réduction considérable de la mortalité par tuberculose et, par voie de conséquence, du taux de la mortalité générale, parmi les enfants *prémunis,* par comparaison avec ce que l'on constate chez les *non-prémunis* placés dans les mêmes conditions d'existence ; et, d'autre part, les bienfaisants effets des œuvres de placement familial sont indéniables. La meilleure démonstration en est fournie par l'Œuvre parisienne de placement familial des Tout-Petits, dont les statistiques actuellement connues sont des plus satisfaisantes puisque, du 13 avril 1920 au 31 décembre 1923, sur deux cent quatre-vingt-dix-huit enfants placés, on ne relevait que neuf décès, soit 3,02 % ou, en comptant les onze morts survenues dans les deux mois suivant la sortie des centres, 6,07 %.

Si l'on écarte de la statistique les enfants qui meurent de soi-disant débilité congénitale ou de méningite dans les trois premiers mois après leur naissance, et qui ont presque sûrement été contaminés *in utero* par l'ultra-virus tuberculeux, les effets protecteurs du placement contre la contagion familiale s'affirment encore plus évidents.

C'est donc la contagion familiale, ce sont les *contacts,*

c'est l'absorption pour ainsi dire quotidienne de bacilles plus ou moins nombreux, fraîchement issus de lésions tuberculeuses, qui assure la contamination du jeune enfant en milieu infecté. Et ce sont les conséquences néfastes de cette contamination que la prémunition par le BCG — réalisée *avant qu'elle ait pu se produire* — permet, croyons-nous, d'éviter.

II

PREMIERS ESSAIS DE VACCINATION PRÉVENTIVE DES NOUVEAU-NÉS

EFFECTUÉS DE JUILLET 1921 A JUILLET 1924

Les recherches expérimentales précédemment exposées ayant établi qu'avec le bacille BCG introduit dans l'organisme, soit par *injection* chez les sujets de tous âges indemnes de tuberculose, soit par *ingestion* chez les nouveau-nés, il est possible de conférer une résistance manifeste aux infections tuberculeuses virulentes, et ayant, d'autre part, démontré *l'innocuité complète de ce bacille pour tous les mammifères sensibles, ainsi que pour les oiseaux de basse-cour,* nous avons pensé qu'on pourrait sans danger en faire l'essai pour la prémunition contre la tuberculose dans l'espèce humaine.

Il nous paraissait toutefois que cette expérience ne pouvait être utilement entreprise que si elle portait sur les très jeunes enfants, *dès les premiers jours qui suivent leur naissance,* parce que, ainsi que nous l'avons dit, c'est seulement à cet âge que — sauf le cas heureusement rare d'infection *in utero* par l'ultra-virus tuberculeux — l'on peut espérer s'adresser à des sujets encore indemnes de toute infection bacillaire préexistante. D'autre part, nous savons

que, chez le nouveau-né âgé de moins de deux semaines, le pouvoir absorbant de l'intestin grêle vis-à-vis des microbes, et même des antitoxines, est très manifeste (tandis que, passé cet âge, il est considérablement diminué ou rendu beaucoup plus aléatoire) ; il est donc possible d'utiliser chez lui la voie buccale, toujours plus facilement acceptée que la voie hypodermique.

Il fallait enfin, pour que la méthode proposée soit pratiquement applicable, admettre que — comme nous le faisions pour les jeunes veaux — rien ne serait changé aux conditions normales d'élevage des enfants vaccinés et que, si la séparation de ceux-ci d'avec leur mère contagieuse, toujours désirable, n'était pas possible, ils resteraient en contact avec elle, sous la seule réserve qu'on s'efforcerait d'éviter, par les précautions courantes d'hygiène, les contaminations massives.

Il est probable que nous aurions longtemps hésité à réaliser cette expérience qui nous tourmentait l'esprit, si le docteur B. WEILL-HALLÉ, médecin des Hôpitaux et directeur de l'Ecole de puériculture, au courant de nos travaux et confiant en leurs résultats, n'était venu nous offrir de la tenter, avec l'autorisation des parents, sur des enfants hospitalisés dans sa crèche et nés à la maternité de l'hôpital de la Charité.

En juillet 1921, un premier nourrisson, fatalement voué à l'infection tuberculeuse en raison de sa cohabitation inévitable avec une grand'mère phtisique, ingéra à trois reprises, les troisième, cinquième et septième jours qui suivirent sa naissance, 2 milligrammes de BCG chaque fois (au total 6 milligrammes, ou deux cent quarante millions de bacilles).

Aucun incident ne s'ensuivit. Cet enfant, bien qu'élevé en milieu bacillifère, s'est développé normalement. Il est actuellement âgé de cinq ans et demi et reste en parfaite santé.

A partir de juillet 1921, d'autres essais, en nombre croissant, ont pu être effectués par les docteurs WEILL-

Hallé et Turpin, avec Mlle Coloni, grâce au bienveillant concours des docteurs Devraigne, Levy-Solal et Le Lorier, accoucheurs des hôpitaux de Paris.

Une première série de vaccinations, de juillet 1921 à fin juin 1922, a porté sur cent vingt enfants, dont quatre-vingts ont pu être revus quatre années plus tard, en 1926, et étaient en bonne santé.

Vingt-quatre d'entre eux vivaient en milieu contaminé.

Un est resté en contact permanent avec sa mère, tuberculeuse, et deux avec le père, bacillifère.

Cette expérience avait surtout pour but de nous assurer que les ingestions vaccinales étaient inoffensives.

La parfaite tolérance que manifestait l'intestin des enfants, même nés avant terme, pour le BCG nous incita à augmenter rapidement la dose, qui fut portée à *1 centigramme pour chaque ingestion,* soit, pour chaque enfant, *3 centigrammes,* c'est-à-dire au total *un milliard deux cents millions de bacilles.*

De juillet 1922 à fin 1925, Weill-Hallé et Turpin ont vacciné dans ces conditions trois cent dix-sept enfants qu'ils ont pu suivre jusqu'au 1er janvier 1927. Deux cent trente-six d'entre eux vivent en milieu apparemment indemne et soixante-sept sont nés et ont été élevés en milieu contaminé. Sur ces trois cent dix-sept enfants, quatorze ont succombé à diverses maladies non tuberculeuses.

Des soixante-sept élevés en milieu contaminé, vingt-quatre sont nés de mères tuberculeuses, entre autres deux jumeaux qui ont actuellement dix-neuf mois, et une fillette qui fut allaitée par sa mère bacillaire et élevée au contact d'une grand'mère phtisique. Cette dernière enfant a vingt-cinq mois et se porte très bien.

Sur ces soixante-sept enfants, il s'est produit un seul décès par tuberculose, soit 1,5 %.

Il s'agit de l'enfant Henri Fa..., allaité par sa mère tuberculeuse, resté en contact intime avec elle pendant trois mois, puis séparé par suite de l'entrée de la mère à l'hôpital Laënnec. Cet enfant est mort aux Enfants

malades, dans le service du professeur agrégé Debré, le 11 janvier 1926, à l'âge de quatre mois. Son autopsie fit constater l'existence d'un foyer tuberculeux pulmonaire, avec adénopathie trachéo-bronchique.

L'accroissement pondéral de tous les enfants vaccinés en milieu contaminé comme en milieu indemne a été très régulier, de sorte qu'on a pu conclure de ces premiers essais, faits dans les meilleures conditions, sous un contrôle médical permanent, que la vaccination n'exerce aucun effet nuisible sur la santé et qu'elle n'influence pas défavorablement la croissance des nourrissons.

III

EXTENSION ET RÉSULTATS DE LA VACCINATION PRÉVENTIVE DES NOUVEAU-NÉS EN FRANCE

DU 1er JUILLET 1924 AU 1er JANVIER 1927 (1)

A partir du 1er juillet 1924, à la suite des faits expérimentaux et des observations que nous avions rapportés le 24 juin précédent à l'Académie de Médecine, et qui avaient permis de fonder de sérieux espoirs sur la valeur pratique du BCG contre l'infection tuberculeuse du jeune âge, nous décidâmes, puisque l'innocuité de la méthode paraissait certaine, de mettre le nouveau vaccin à la disposition de tous les médecins qui s'offraient à l'employer, principalement pour les enfants nés de mères tuberculeuses ou exposés à la contagion dans leur milieu familial.

Le nombre des demandes qui nous furent adressées par les confrères de presque tous les départements — surtout par ceux qui, spécialisés en phtisiologie ou en médecine infantile, ou assurant le service des dispensaires d'hygiène sociale, portent un intérêt particulier à la prévention de la tuberculose — devint vite considérable. Nous dûmes

---

(1) Les enfants vaccinés et contrôlés par les docteurs B. WEILL-HALLÉ et TURPIN ne sont pas compris dans cette statistique.

constituer un fichier pour tâcher de recueillir, autant que possible, des renseignements précis sur les nourrissons vaccinés, sur les conditions de leur croissance, sur les contacts infectants auxquels ils se trouvent exposés, sur leur état de santé après un an, dix-huit mois, deux ans ou davantage et, éventuellement, sur les causes de décès.

Beaucoup de confrères nous ont apporté le plus bienveillant et le plus dévoué concours en nous donnant régulièrement des nouvelles des enfants vaccinés et suivis par eux. Nous nous faisons un devoir de les en remercier cordialement.

Grâce à eux, nous sommes maintenant en état d'établir une statistique embrassant une période de deux ans et demi pleins, et qui permet de se rendre compte du bénéfice social qu'on peut attendre de l'emploi du BCG pour la prémunition des jeunes enfants.



Afin d'échapper à toute suggestion, nous avons désiré que le dépouillement de nos fiches et le relevé des observations qui nous ont été transmises soit effectué en dehors de nous, par un professionnel de la statistique. M. Moine, statisticien du Comité national de défense contre la Tuberculose, a bien voulu se charger de ce travail. Nous lui en sommes reconnaissants.

Nous reproduisons ci-après le tableau et le commentaire établis par M. Moine d'après son étude de neuf cent quatre-vingt-deux de nos fiches concernant exclusivement des enfants vaccinés *depuis plus d'une année, vivant ou ayant vécu au contact de bacillifères, et dont on avait pu avoir des nouvelles datant de moins de trois mois.*



RAPPORT DE M. MOINE
STATISTICIEN DU COMITÉ NATIONAL DE DÉFENSE CONTRE LA TUBERCULOSE

« A la date du 1er février 1927, le nombre total des enfants vaccinés avec le BCG en France, depuis le 1er juillet, était de *vingt et un mille deux cents*. Mais nous n'avons tenu compte que des renseignements récents, relatifs aux enfants *nés depuis plus d'un an de mères tuberculeuses ou élevés dans un foyer familial sûrement contagieux,* car ceux-là seuls permettent de comparer leur destinée avec celle d'un nombre, égal ou plus grand, d'enfants nés ou élevés dans les mêmes conditions et *non vaccinés.*

« Le nombre de ces enfants âgés de plus d'un an, nés de mères tuberculeuses ou élevés dans un foyer familial contagieux et régulièrement suivis, a été, au cours de ces deux ans et sept mois, de *neuf cent quatre-vingt-deux* (non compris ceux du département de la Seine-Inférieure, qui font l'objet d'une statistique particulière dressée par M. le docteur Ott, inspecteur départemental d'hygiène, et qui sera reproduite isolément).

« Treize de ces enfants sont comptés à part comme ayant été séparés de leur mère dès la naissance et placés en nourrice. De sorte que le nombre réel des enfants nés et ayant vécu en milieu bacillifère, dont nous avons dépouillé les observations, est de *neuf cent soixante-neuf*. Nous les classons comme suit :

« 1° Contact avec mère tuberculeuse : *trois cent trois,* soit 31,4 %, dont deux cent soixante-neuf vaccinés depuis un à deux ans et trente-quatre depuis plus de deux ans.

« Dans ce groupe, nous relevons dix-sept décès, dont

ENFANTS VACCINÉS PAR LE " BCG " EN CONTACT AVEC DES TUBERCULEUX

Statistique du 1er Juillet 1924 au 1er Février 1927.

CLASSEMENT DES CONTACTS	MÈRES TUBERCULEUSES	PÈRES TUBERCULEUX	PÈRES ET MÈRES TUBERCULEUX	COLLATÉRAUX TUBERCULEUX	CONTACT DE NATURE NON SPÉCIFIÉE	TOTAL DES OBSERVATIONS	NÉS DE MÈRES TUBERCULEUSES, MAIS SÉPARÉS DÈS LA NAISSANCE ET PLACÉS EN NOURRICE
VACCINÉS DEPUIS							
1 à 2 ans	269	264	31	82	236	882	12
2 ans et au delà	34	24	4	4	21	87	1
Total des enfants vaccinés en contact	303	288	35	86	257	969	13
DÉCÈS PAR MALADIES PRÉSUMÉES TUBERCULEUSES SURVENUS DANS CHAQUE PÉRIODE.							
1 à 2 ans	2	3	0	1	1	7	1
2 ans et au delà	0	0	0	0	0	0	0
Total des décès présumés tuberculeux	2	3	0	1	1	7	1
DÉCÈS PAR MALADIES NON TUBERCULEUSES SURVENUS DANS CHAQUE PÉRIODE.							
1 à 2 ans	15	12	4	3	38	72	0
2 ans et au delà	0	0	0	0	0	0	0
Total des décès par maladies non tuberculeuses	15	12	4	3	38	72	0
REVACCINATIONS							
A 1 an	23	32	6	3	36	100	0

deux par maladies présumées tuberculeuses (méningite à onze mois et à six mois). Le pourcentage de mortalité générale du groupe est donc de $\frac{17 \times 100}{269} = 6,3\ \%$, et celui de mortalité tuberculeuse de $\frac{2 \times 100}{269} = 0,7\ \%$.

« 2° CONTACT AVEC PÈRE TUBERCULEUX : *deux cent quatre-vingt-huit,* soit 29,7 %, dont deux cent soixante-quatre vaccinés depuis un à deux ans et vingt-quatre depuis plus de deux ans. Parmi eux, il s'est produit quinze décès dont trois par maladies présumées tuberculeuses (*méningite* : un à sept mois, un à deux mois, un à un an).

« Le pourcentage de mortalité générale du groupe est donc de 5,69 % ; celui de mortalité tuberculeuse, de 1,14 %.

« 3° CONTACT AVEC PÈRE ET MÈRE TUBERCULEUX : *Trente-cinq,* dont trente et un vaccinés depuis un à deux ans, quatre depuis plus de deux ans. Quatre décès, dont aucun par maladie présumée tuberculeuse (trois par gastro-entérite à dix-sept jours, six semaines et sept mois, un par occlusion intestinale à onze mois).

« La mortalité générale de ce groupe ressort à 12,9 % et la mortalité tuberculose à zéro.

« 4° CONTACT AVEC COLLATÉRAUX TUBERCULEUX : *Quatre-vingt-six,* dont quatre-vingt-deux vaccinés depuis un à deux ans et quatre depuis plus de deux ans. Quatre décès, dont un par maladie présumée tuberculeuse (*méningite* à un mois et demi).

« La mortalité générale de ce groupe est de 4,97 % ; la mortalité tuberculeuse, de 1,22 %.

« 5° CONTACT DE NATURE NON SPÉCIFIÉE : *Deux cent cinquante-sept* enfants (la plupart sont vaccinés et suivis par des dispensaires antituberculeux qui se bornent à signaler

le contact sans spécifier sa nature), dont deux cent trente-six vaccinés depuis un à deux ans et vingt et un depuis plus de deux ans.

« Nous relevons parmi eux trente-neuf décès, dont un seul par maladie présumée tuberculeuse (*méningite* à deux mois et demi). Soit, mortalité générale du groupe : 16,5 % ; mortalité tuberculeuse, 0,5 %.

« 6° SÉPARÉS DÈS LA NAISSANCE ET PLACÉS EN NOURRICE : *treize,* dont douze vaccinés depuis un à deux ans et un depuis plus de deux ans.

Un décès à quatorze mois de *méningite* très probablement tuberculeuse.



« RÉSULTATS D'ENSEMBLE. — Pour les huit cent quatre-vingt-deux vaccinés depuis un à deux ans, la mortalité générale est de 8,9 % et la mortalité tuberculeuse de 0,8 %.

« Les vaccinés depuis plus de deux ans n'ont donné lieu à aucun décès.

« Les causes de décès par maladies non tuberculeuses pour les enfants vaccinés depuis un à deux ans ont été :

Athrepsie	11
Broncho-pneumonie	7
Gastro-entérite	11
Malformation congénitale	2
Pharyngite ulcéreuse	1
Occlusion intestinale	1
Choléra infantile	1
Coqueluche	2
Rougeole	1
Congestion pulmonaire	1
Epilepsie	1
Bronchite	1
Asphyxie	1
Causes non spécifiées	31
Total	72

« Si l'on veut supposer — ce qui n'est certainement pas conforme à la vérité — que *tous les décès par causes non spécifiées* sont attribuables à la tuberculose, la mortalité tuberculeuse, pour l'ensemble des neuf cent soixante-neuf enfants en contact, atteindrait le maximum de 3,9 %, chiffre encore considérablement inférieur à la mortalité moyenne des enfants de même catégorie non vaccinés, qui est de 24 % pour l'ensemble des œuvres antituberculeuses françaises et de 32,6 % à Paris.

« Nous croyons plus exact de dire que la mortalité par tuberculose est, pour les enfants *vaccinés* depuis un à deux ans, voisine de 1 %, alors que, pour les *non-vaccinés,* elle est d'environ 26 %. »



De son côté, le docteur Y. Biraud, chef du service statistique de l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris, a procédé, *indépendamment de M. Moine,* à l'étude de dix-huit cent soixante-dix-sept fiches d'enfants prémunis au BCG, de 1924 à 1926, dont mille cinquante étaient en contact avec des tuberculeux et *quatre cent quatre-vingt-sept en contact avec leur mère tuberculeuse.*

Dans ces deux derniers groupes, *la mortalité générale par toutes causes* s'est élevée respectivement à 7,6 % et 6,6 % au cours de la première année, et à 1,88 % et 1,04 % au cours de la seconde année. Ces taux ont été calculés au moyen d'une méthode particulièrement précise, celle dite des *Tables de vie.*

La *mortalité tuberculeuse* au cours de la première année et dans les deux groupes, calculée suivant cette même méthode, s'est élevée seulement à 1,55 % et 2,46 %. Elle a été pratiquement nulle au cours de la deuxième année.

Si l'on compare les chiffres de *mortalité générale* indiqués ci-dessus, relatifs aux enfants *en contact,* mais *vac-*

cinés, avec ceux de la population générale, *non vaccinés,* on s'aperçoit que la mortalité des vaccinés a été sensiblement inférieure à celle des autres. En effet, la mortalité infantile moyenne (0 à 1 an) au cours des deux années pendant lesquelles les vaccinations en question ont été faites, a été, en France, de 8,7 %. Il eût été naturel de s'attendre, au contraire, à une mortalité plus élevée chez les vaccinés qui appartiennent en grand nombre à une catégorie de la population où la mortalité infantile est normalement plus élevée que la moyenne générale.

Plus frappante encore est la comparaison de la mortalité des enfants *en contact avec leur mère tuberculeuse, vaccinés* (6,6 %) et *non vaccinés* (24 %), ces derniers chiffres ayant été obtenus à la suite d'une enquête effectuée dans les dispensaires français. Le gain, au point de vue mortalité chez les vaccinés, semble dû à l'élimination, chez eux, de la plus grande partie des décès par tuberculose.



Il apparaît donc évident que les statistiques que l'on a pu obtenir, — aussi bien celles relatives à la mortalité générale que celles qui se rapportent à la mortalité tuberculeuse, — parmi les enfants prémunis depuis plus d'une année, démontrent l'efficacité protectrice du BCG contre les effets de la contagion familiale.



EXEMPLE D'ORGANISATION PRATIQUE DE VACCINATION PRÉVENTIVE DES NOUVEAU-NÉS DANS LE DÉPARTEMENT DE LA SEINE-INFÉRIEURE

Nous ne croyons pas sans intérêt de relater ici séparément, à titre d'exemple, l'organisation pratique de vaccination préventive des nouveau-nés qui fut instituée, dès juillet 1924, par le docteur Ott à l'Office public d'hygiène sociale de la Seine-Inférieure, et par le docteur Morlot au Dispensaire Brouardel de la ville du Havre.

Dès qu'une naissance est survenue dans une famille surveillée par l'un des centres d'examen médical de l'Office, la jeune mère est informée que, si elle le désire, son enfant peut être vacciné contre la tuberculose. Elle y consent presque toujours. Une infirmière déléguée par l'Office ou par le Dispensaire procède alors à la vaccination et établit la fiche sur laquelle sont inscrits tous les renseignements utiles à connaître : adresse des parents, nom, prénoms et date de naissance de l'enfant, dates de vaccination, contacts tuberculeux s'il en existe, poids et courbe de croissance, état de santé constaté à chaque examen semestriel, etc., etc... Ces fiches sont conservées au Dispensaire, dont le médecin et l'infirmière visiteuse peuvent ainsi suivre les destinées de chaque enfant prémuni.

La statistique particulière de la Seine-Inférieure n'étant pas comprise dans les chiffres précédemment cités, nous la reproduisons ci-après, telle que nous l'ont transmise le docteur Ott pour l'Office dont il dirige les services d'hygiène, et le docteur Morlot pour le Dispensaire Brouardel du Havre.

OFFICE D'HYGIÈNE SOCIALE DE LA SEINE INFÉRIEURE
(non compris Le Havre)

SITUATION AU 1er JANVIER 1927 RELATIVE AUX ENFANTS VACCINÉS DEPUIS PLUS D'UN AN

Nombre total des enfants vaccinés depuis le 1er juillet 1924...... 288
— *retrouvés au 1er janvier 1927........ 224*

Vivants en contact tuberculeux............	157	192
— sans contact connu................	35	

Décédés par toutes causes :

En contact..............................	24	32
Sans contact............................	8	

Causes de décès où la mention « tuberculose » a été indiquée par le médecin traitant :

Un enfant de un mois : entérite tuberculeuse (?) (contact).
Un — deux — : bacillose pulmonaire (?) (sans contact).
Un — six — : tuberculose héréditaire (?) (sans contact).
Un — huit — : bacillose pulmonaire (contact).
Un — neuf — : péritonite tuberculeuse (contact).
Un — dix — : bacillose pulmonaire (contact).

Si l'on admet que les trois derniers décès sont dus à une affection présumée tuberculeuse, les trois premiers devant évidemment être mis hors de cause, le pourcentage des morts par tuberculose est, *pour les seuls enfants en contact,* de 1,9 %.

Au *Dispensaire du Havre,* cinquante enfants ont été prémunis depuis plus d'un an, dont :

En contact bacillifère : mère...............	11	44
— : père	7	
— : collatéraux	26	

Sont décédés :

Un à dix-huit jours : athrepsie.
Un à cinq mois : heredo-syphilis.
Un à quatre mois : hémophilie.
Un à dix mois : gastro-entérite.

On été revaccinés à l'expiration de la première année : *21.*
Aucun décès par la maladie présumée tuberculeuse.

Les résultats de cette expérience particulière dans l'un de nos départements les plus frappés par l'infection tuberculeuse sont donc sensiblement équivalents à ceux qui ont été relevés pour l'ensemble de la France.

RENSEIGNEMENTS FOURNIS SUR LES DÉCÈS PAR TUBERCULOSE

a) Contact avec mère tuberculeuse : *deux décès.*

1° Enfant A. G..., né le 3 mars 1925, Avignon (Vaucluse), de mère bacillifère. Signalé comme mort de méningite le 18 février 1926, à onze mois. (Dr Brunsschwig.)

2° Enfant C. L..., née le 15 janvier 1925, Tourcoing, de mère phtisique. Père disparu. Tante vivant dans la même maison, elle-même phtisique, décédée peu après la naissance. L'enfant, née avant terme, présente dès après sa naissance un écoulement d'oreille. Opérée à quatre mois, puis à cinq mois, de mastoïdite. Morte à six mois de méningite. *(Bureau d'hygiène.)*

b) Contact avec père tuberculeux : *trois décès.*

1° Enfant D..., né le 11 octobre 1925, Sanvic-le Havre (Seine-Inférieure) ; contact constant avec père phtisique décédé le 22 juin 1926. Couchant dans la même chambre, souvent dans le même lit. Croissance normale jusqu'en septembre 1926. A partir de cette époque, amaigrissement brusque, puis signes de méningite basilaire. Mort le 10 octobre 1926. (Dr Porcheron.)

2° Enfant X..., Rethel (Ardennes), née en octobre 1925. Père bacillaire, mère suspecte. Aucune précaution d'hygiène, malgré les conseils. Méningite à sept mois. Ponction lombaire, mais le liquide céphalo-rachidien n'a pas été examiné, le tube ayant été brisé. L'enfant est morte

quinze heures après le début de la méningite. (Dr Péchenart.)

3° Enfant D. L..., Neufchâteau (Vosges), né le 18 février 1925. A vécu en contact permanent avec un père tuberculeux bacillaire qui est décédé au début d'octobre 1926. Cet enfant a succombé à une méningite bacillaire le 27 octobre 1926, à l'âge de dix-huit mois. *(Dispensaire d'hygiène sociale.)*

c) Contact avec collatéraux tuberculeux : *un décès.*

Enfant W. Z..., Roubaix (Nord), née le 16 novembre 1926. Croissance normale pendant quinze jours. Vit dans un taudis où le frère et la sœur du père sont morts tuberculeux. Le père fait des hémoptisies. Morte à un mois et demi d'entérite avec convulsions et signes de méningite. *(Bureau d'hygiène.)*

d) Contact de nature non spécifiée : *un décès.*

Enfant R. C..,, Neuilly-sur-Seine, né le 27 mars 1926 ; aurait succombé le 12 juin 1926 à une méningite. On n'a pas pu avoir de renseignements plus précis. (Infirmière visiteuse, Mlle P. Marchand.)

e) Séparés dès la naissance et placés en nourrice : *un décès.*

Enfant L..., Cunfin (Aube), né en mai 1925 de mère atteinte de tuberculose généralisée, morte quelques semaines après l'accouchement. L'enfant, vacciné, a été mis en nourrice dans l'Aube. Après avoir végété environ treize mois, il serait mort de méningite. (Dr E. Baudoin, Paris.)



Nous devons ajouter à cette liste le décès d'un enfant que nous n'avons pas compté parmi ceux qui ont été en contact avec des tuberculeux contagieux, et dont la mort a donné lieu, dans les cercles médicaux, à de nombreuses controverses sur le BCG parce qu'il avait été vacciné par sa tante, interne des hôpitaux, et que le milieu dans lequel il a vécu était apparemment indemne de tuberculose.

Il s'agit de la fillette B. Martine, née le 22 novembre 1925, de mère en bonne santé. Famille saine, sauf un oncle du père, âgé de soixante ans, qui est porteur d'un abcès froid chronique et qui tousse, mais dont les crachats n'ont pas été examinés. Cet oncle n'aurait vu l'enfant que quatre fois, la première un mois après sa naissance. Croissance normale jusqu'à quatre mois, puis méningite tuberculeuse. L'examen du liquide céphalo-rachidien montra une lymphocytose avec présence de bacilles acido-résistants. L'inoculation au cobaye n'a pas été faite, de sorte qu'on ne peut savoir si ces bacilles acido-résistants étaient du BCG ou des bacilles virulents. (Dr B. Weill-Hallé.) Pas d'autopsie.

On peut se demander si l'infection de cet enfant ne serait pas due à quelque absorption accidentelle et massive de bacilles virulents, d'origine bovine ou humaine, provenant d'une source insoupçonnée.

L'évolution des accidents méningés a coïncidé avec la vaccination jennérienne subie par l'enfant trois semaines avant le décès.

IV

QUELQUES OBSERVATIONS D'ENFANTS VACCINÉS DEPUIS PLUS D'UN AN EN MILIEU PARTICULIÈREMENT CONTAGIEUX

FICHES. — N° 2959. — Dr BREYNAERT, Dunkerque (Nord).

Enfant X..., né le 19 novembre 1925. Vacciné les troisième, cinquième et septième jours. Elevé en contact journalier avec une aïeule phtisique, dans un logement exigu. A l'âge d'un an, bébé superbe. Vient de supporter vaillamment une forte rougeole.

N° 1092. — Dr DELBECQ, Linselles (Nord).

Enfant J.-M.-H. Gor..., née le 3 avril 1925. Père bacillifère. A été atteinte en août 1926 d'une grippe grave avec broncho-pneumonie à gros foyers soufflants et forte réaction méningée. Elle a très bien surmonté sa maladie et n'en garde plus trace. Croissance normale.

N° 2359. — Dr PAUL PRUVOT, Viesly (Nord).

Enfant Mach... (Casimir), de Quévy, né le 19 septembre 1925. Mère bacillifère. Une sœur de la mère morte récemment de tuberculose. Vient d'avoir à quinze mois la rougeole, sans incident. Bonne santé. Croissance normale.

N° 3224. — Dr BARNEVELD, Bois-Colombes (Seine).

Enfant Th... Né le 8 décembre 1925. Reste étroitement en contact avec sa mère cavitaire, dans une loge de concierge. Elevé au lait condensé. Enfant vraiment magnifique à un an.

N° 1779. — *Dispensaire Brouardel*, le Havre (Seine-Inférieure).

Enfant Dup... (Claudine), née le 16 juillet 1925. Contact permanent avec sa mère phtisique, qui est morte en mars 1926 ; couchant dans le même lit. Très bonne santé à dix-huit mois.

N° 2811. — Dr Nast, Chelles (Seine-et-Marne).
Enfant Z..., né le 5 novembre 1925. Vivant dans un milieu familial très contaminé. Trois enfants sont déjà morts de méningite tuberculeuse ou de tuberculose pulmonaire. N'a eu, en fait de maladie, que de la gourme. Etat magnifique à quatorze mois.

N° 1786. — Dr Pujebit, Soual (Tarn).
Enfant André Fab..., né le 8 juillet 1925. Père tuberculeux pulmonaire avancé. Un frère du père mort de tuberculose dans la même maison l'an dernier. Logement et hygiène défavorables. Très bon état à dix-huit mois. Revacciné à un an.

N° 3132. — Dr P. Maisonneuve, Les Moutiers-les-Mauxfaits (Vendée).
Enfant B..., né le 2 décembre 1925. Contact avec mère atteinte de tuberculose avancée, pulmonaire et laryngée, à expectoration très abondante, décédée un mois après la naissance de l'enfant. Celui-ci est resté avec le père, alcoolique, dans un taudis. Croissance normale, bien portant à un an.

N° 1953. — *Dispensaire d'Hygiène sociale,* Neufchâteau (Vosges).
Enfant Gail... (Hub.), né le 29 juillet 1925. Mère bacillifère, morte le 24 février 1926. Reste en contact avec une autre femme également bacillifère. Enfant chétif jusqu'à six mois, puis bien développé. Revacciné à un an. Bonne santé à dix-huit mois.

N° 2417. — Dr Bonnenfant, Soissons (Aisne).
Enfant Rich... (André), né le 24 septembre 1925. Elevé par sa mère tuberculeuse à cavernes. A eu, en octobre 1926, une pneumonie dont il a bien guéri. Se développe normalement. Bon état à quinze mois.

N° 146. — *Dispensaire d'Hygiène sociale,* Cognac (Charente).
Enfant Bernad. D..., née le 10 septembre 1924. Contact avec père cavitaire et mère également tuberculeuse. Le père est mort de tuberculose en 1925. Bien portante à deux ans et deux mois.

N° 969. — Dr F. Renan, *Callac* (Côtes-du-Nord).
Enfant Anne T..., née le 14 mars 1925. Vit dans un milieu familial particulièrement infecté, avec mère, une tante et deux oncles tuberculeux, crachant des bacilles. Croissance normale. En excellente santé à vingt-deux mois.

N° 1925. — *Dispensaire de Morlaix* (Finistère).
Enfant Jeanne K..., née le 31 juillet 1925. Née prématurément à sept mois. Contact avec père tuberculeux pulmonaire et un autre membre de la famille, bacillifère. Très bonne santé à dix-huit mois. Revaccinée à un an.

N° 247. — Dr Cruchet, *Dispensaire Pasteur,* Libourne (Gironde).
Enfant Fr. Cand.., née le 10 oct. 1924. Contact avec sa mère bacillifère, qui est rebelle à l'observation des conseils ; n'a jamais été malade jusqu'à deux ans et trois mois. Développement normal.

N° 1390. — Dr Bousquet, Bordeaux (Gironde).

Enfant Marcel D..., né le 19 mai 1925. Allaité au sein par sa mère bacillifère, dont les quatre premiers enfants sont tous morts en bas âge de méningite tuberculeuse. Enfant en bonne santé à vingt mois. Croissance normale.

N° 2714. — *Dispensaire d'Hygiène sociale,* Béziers (Hérault).

Enfant Chab. (Maur.), né le 23 octobre 1925. En contact avec père bacillifère et fréquemment avec un malade ami de la famille, tuberculeux pulmonaire contagieux. A eu une coqueluche en avril 1926, compliquée de bronchite. Croissance normale. Bonne santé à quinze mois.

N° 2922. — Dr Marissal, *Office d'Hygiène sociale,* Lunel (Hérault).

Enfant Tey... (André), né le 17 novembre 1925. Contact permanent avec sa mère bacillifère, rebelle à toute prophylaxie. A présenté des troubles gastro-intestinaux pendant l'été. Croissance très normale. Va bien à quatorze mois.

N° 758. — Dr Doisy, *Dispensaire d'Hygiène sociale,* Redon (Ille-et-Vilaine).

Enfant Guit... (Ant.), né le 13 mars 1925. Resté en contact avec mère phtisique, morte en avril 1926. D'abord très chétif, s'est bien développé dans la suite. En bonne santé à vingt et un mois. Revacciné à dix-sept mois.

N° 2133. — Dr Le Brancher, Rennes (Ille-et-Vilaine).

Enfant Mal..., né le 24 août 1925. Contact avec mère tuberculeuse dont les deux précédents enfants sont morts de méningite aux environs de quinze mois. Croissance normale. Bonne santé.

N° 2330. — Dr F. Bertrand, Les Avenières (Isère).

Enfant X..., né le 13 septembre 1925. Contact avec grand-père phtitique dont la femme est morte tuberculeuse deux ans auparavant, et avec un oncle porteur d'un pneumothorax. Père mort de tuberculose le jour même de la naissance de l'enfant. Croissance normale. Présente l'aspect d'une admirable santé à quinze mois.

N° 489. — Dr Marc Lamy, Grenoble (Isère).

Enfant Sim... (Mad.), née le 12 décembre 1924. Contact avec mère et père tuberculeux. La mère a un pneumothorax. Coqueluche grave, puis rougeole dans la première année. Enfant en bonne santé à vingt-quatre mois. Croissance normale. Revaccinée à vingt mois.

N° 1240. — Dr Fournier, Saint-Sever-sur-Adour (Landes).

Enfant Lap... (And.), né le 28 avril 1925. Contact avec mère tuberculeuse cavitaire et grand-père cavitaire. Deux enfants précédents morts de méningite tuberculeuse. Croissance normale. En excellente santé à vingt mois.

N° 2948. — Dr Boulet, Plessé (Loire-Inférieure).

Enfant Sigo... (Fr.), né le 17 novembre 1925. Contact avec mère bacillifère. Oncle et deux tantes mortes tuberculeuses, une tante vivante bacil-

lifère. N'a jamais été malade. Croissance normale. Beau bébé à treize mois.

Même n°. — Dr Boulet, Plessé (Loire-Inférieure).
Enfant Roy (J.-M.), né le 14 novembre 1925. Contact permanent avec mère bacillifère. Grand-père et deux tantes mortes tuberculeuses. Une sœur de l'enfant morte à cinq ans, en 1924, de méningite tuberculeuse. N'a jamais été malade. Bébé en excellente santé à treize mois.

N° 327. — Dr P. Collet, Coullons (Loiret).
Enfant Bed... (Sol.), née le 3 novembre 1924. Elevée au sein par sa mère bacillifère. A présenté en novembre 1925, alors qu'elle commençait à marcher, une attaque de paralysie spinale infantile qui n'a laissé que peu de séquelles. Enfant superbe à deux ans et un mois.

N° 1737. — Dr E. Lautier, Castelmoron-sur-Lot (Lot-et-Garonne).
Enfant Deg... (Luc.), née le 11 juillet 1925, vivant en contact avec père bacillifère. A fait à l'âge de six mois une pneumonie lobaire franche qui a évolué normalement et a duré sept jours. Convalescence rapide. Etat général excellent un mois après. Depuis, très bonne santé. Développement normal.

N° 2956. — Dr Jules Legros, Saint-James (Manche).
Enfant X..., né le 19 novembre 1925. En contact permanent avec des bacillifères. Père mort deux mois après la naissance. Mère morte tuberculeuse en juin 1926. Croissance normale. Bon état à treize mois.

N° 1762. — Dr Jean Grimbert, Rilly-la-Montagne (Marne).
Enfant Coup..., née le 14 juillet 1925. Contact permanent avec sa mère bacillifère, qui est morte tuberculeuse en avril 1926. Développement d'abord lent, puis normal. Bonne santé à dix-huit mois. Revaccinée à un an.

N° 1830. — Dr Clément Marot, Châtillon-sur-Marne (Marne).
Enfant R. L..., né le 15 juillet 1925. Père tuberculeux très avancé. Contact de tous les instants. Aucune précaution. Excellent état à dix-huit mois ; n'a jamais été malade.

N° 508. — Dr L. Ragonneau, Decize (Nièvre).
Enfant Bl. Guy, né le 17 décembre 1924. Contact avec mère tuberculeuse. Frère aîné mort à quatre ans et demi de méningite tuberculeuse. L'enfant vit constamment en milieu bacillifère. Reste en excellente santé à deux ans. A été revacciné à un an.

N° 1217. — Dr Arondel, Derval (Loire-Inférieure).
Enfant Pail..., né le 25 août 1925. Contact avec père atteint de laryngite tuberculeuse. Enfant superbe à dix-sept mois. N'a jamais été malade.

V

ESSAIS DE VACCINATION PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE DE « BCG » CHEZ LES ENFANTS AYANT DÉPASSÉ L'AGE FAVORABLE A LA PRÉMUNITION PAR VOIE BUCCALE

Ces essais ont été faits par B. Weill-Hallé et Turpin depuis 1923, dans le but de se rendre compte s'il était possible de réaliser, *par une seule injection sous-cutanée* d'une faible dose de BCG, un état de résistance aux réinfections tel que des enfants qui n'avaient pas pu être vaccinés par voie buccale à leur naissance et qui, ne réagissant pas à la tuberculine, ne semblent pas encore infectés, puissent vivre impunément en milieu contaminé.

L'injection était pratiquée en arrière de l'épaule, *une seule fois,* avec une dose qui a varié de 1 milligramme à 0 mgr. 25, c'est-à-dire de quarante millions à dix millions de bacilles.

Disons toute de suite que cette dose peut, sans aucun inconvénient, être réduite à 1 centième de milligramme (soit quatre cent mille bacilles), qui est parfaitement toléré et qui ne détermine aucun trouble physiologique ni incident quelconque.

Les suites de l'injection sont très bénignes. Elle ne donne

lieu à aucun phénomène général, n'influe en rien l'accroissement en poids du nourrisson. Mais, à partir de la dose de 1 milligramme, elle détermine le plus souvent l'apparition, après deux à trois semaines, dans le tissu cellulaire, d'un nodule dur qui constitue bientôt un petit abcès froid, sans aucun retentissement ganglionnaire de voisinage. Vers la quatrième ou la cinquième semaine, cet abcès froid s'ouvre à l'extérieur si l'on n'a pas pris soin de le ponctionner, et il s'en échappe un pus d'abord crémeux, inodore, puis séreux. Le suintement persiste un à deux mois par une fistule qui s'obture spontanément, laissant une cicatrice punctiforme adhérente aux tissus sous-jacents.

La cutiréaction tuberculinique devient positive après deux à trois mois.

Les premières observations de B. Weill-Hallé et Turpin ont porté sur dix enfants dont les antécédents tuberculeux sont brièvement résumés ci-après :

Nos	*Noms*	*Age lors de la vaccination*	*Antécédents*
1.	D. C...	7 semaines.	Mère tuberculeuse décédée à la Maternité.
2.	V...	3 —	Mère tuberculeuse suivie dans un dispensaire.
3.	M...	8 —	Mère tuberculeuse décédée six mois après.
4.	B...	13 —	Grand-père et père tuberculeux décédés.
5.	M...	12 —	Père tuberculeux. Trois enfants décédés : deux de méningite, un de tuberculose abdominale.
6.	C...	9 mois.	Père décédé de méningite tuberculeuse huit mois après.
7.	G...	3 semaines.	Mère, mal de Pott. Tante tuberculeuse. Contact modéré.
8.	T...	13 —	Un frère mort de méningite tuberculeuse, oncle tuberculeux, six enfants morts de méningite.
9.	Th...	4 mois.	Mère tuberculeuse pulmonaire contaminée par un premier mari décédé ; trois enfants morts de méningite tuberculeuse ; grand-père et grand'mère décédés de tuberculose pulmonaire.
10.	F. D...	5 —	Mère tuberculeuse décédée neuf mois après l'accouchement.

De ces dix enfants, un seul a succombé. Il présentait une cutiréaction positive et particulièrement précoce, puisqu'on la notait déjà un mois après l'injection. Ce décès, survenu en Bretagne, a été attribué à une méningite, mais le médecin local, sollicité de donner quelques renseignements, n'a pas répondu.

Les neuf autres enfants se sont développés normalement, en dépit de conditions parfois très mauvaises d'hygiène et de logement. Certains d'entre eux sont soumis à des contaminations massives et continues, malgré les efforts faits pour les soustraire au milieu infectant.

Il semble donc qu'en s'entourant des précautions indispensables (cuti-réactions tuberculiniques négatives deux fois répétées à huit jours d'intervalle ; examen clinique soigneux établissant l'absence d'infection tuberculeuse apparente) on puisse sans inconvénients, et avec d'évidents avantages, recourir à cette méthode de prémunition par voie sous-cutanée chez les enfants qui n'ont pas été vaccinés à leur naissance et qui sont menacés d'être contaminés dans leur milieu familial. Il reste toutefois à en préciser les contre-indications et la valeur pratique.

VI

EXTENSION ET RÉSULTATS (CONNUS AU 1er JANVIER 1927) DE LA VACCINATION PRÉVENTIVE EN DIVERS PAYS ET DANS LES COLONIES FRANÇAISES

Lorsque furent publiés, en juillet 1924, les résultats des premiers essais de vaccination des nouveau-nés effectués depuis 1921 avec le BCG, beaucoup de bactériologistes exprimèrent le désir de se rendre compte par eux-mêmes des effets de ce bacille avirulent sur les animaux de laboratoire ou de l'utiliser pour la prémunition des enfants exposés à la contagion tuberculeuse.

Nous nous sommes empressés de leur envoyer notre culture, et quelques-uns d'entre eux nous ont fait obligeamment connaître leurs observations ou les résultats de leurs expériences.

C'est ainsi qu'à Milan le professeur A. Ascoli prit l'initiative de constituer une commission de contrôle qui se chargea d'effectuer, à titre d'essai, des vaccinations sur un grand nombre de bovidés, de chèvres et de porcs.

Une autre commission comprenant des bactériologistes, des anatomo-pathologistes, des pédiatres et des vétérinaires, travaille depuis près de deux ans à Kharkoff. (Rapporteur : Dr Tzekhnovitzer.)

Chacune d'elles a déjà publié un premier rapport exposant en détail les constatations expérimentales et cliniques qu'elle a pu faire et qui sont entièrement conformes aux nôtres (1).

A Vienne, le professeur R. Kraus, après avoir répété quelques-unes de nos expériences sur divers animaux de laboratoire, s'est déclaré en plein accord avec nous sur l'innocuité du BCG. A la session extraordinaire de la Société de Microbiologie, qui s'est réunie dans la capitale autrichienne le 23 novembre 1926, il a proposé et fait admettre que l'emploi de la méthode de prémunition soit autorisé dans les maternités, ainsi que dans les institutions où une surveillance scientifique des enfants vaccinés peut être exercée.

D'autre part, un assez grand nombre de vaccinations de nouveau-nés ont été faites :

En Belgique, par les soins du professeur Malvoz et du docteur J. Van Beneden, à Liége ; du professeur Henseval et du docteur de Potter, à Gand ; du docteur Herman, à Mons ;

En Hollande, par le professeur Aldershoff, d'Utrecht ;

En Roumanie, sous le contrôle du professeur J. Cantacuzène, de Bucarest ;

En Pologne, sous le contrôle du docteur Rajchman, directeur de l'Institut sérothérapique de l'Etat ;

En Norvège, par le docteur Joachim Voss (Laboratoire bactériologique et sérologique de l'Etat) ;

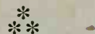
En Grèce, sous le contrôle du docteur Georges Blanc, directeur de l'Institut Pasteur d'Athènes ;

Aux Etats-Unis, par le docteur Miss Bayliss, à New-York ;

Dans l'U. R. S. S., sous le contrôle du professeur Tarassevitch, à Moscou, etc...

---

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1927.



Dès la fin de l'année 1924, sur l'initiative de M. le médecin inspecteur général Lasnet, le ministère des Colonies a officiellement autorisé l'utilisation de la méthode dans celles de nos possessions où un Institut Pasteur pouvait se charger de la préparation du vaccin. C'était le cas de l'Indochine et de l'Afrique occidentale française.

En Indochine, plus de vingt mille enfants annamites (dont six mille cent trente-cinq en 1925) nés dans les maternités de Saïgon, Cholon et Hanoï, étaient déjà prémunis à la date du 1er décembre 1926, parmi une population dont l'index tuberculeux est de 67 %. (Docteurs Noel Bernard et Bablet.)

Aucun de ces enfants n'a présenté le plus minime incident de nature tuberculeuse et la vaccination a été parfaitement accueillie par les familles.

De Dakar, où fonctionnent d'excellentes consultations de nourrissons auprès d'une maternité modèle, le docteur Mathis, directeur de l'Institut Pasteur de l'Afrique occidentale française, écrit à la date du 5 décembre 1926 que, du 24 mai 1924 au 30 novembre 1926, sept cent soixante-seize nourrissons, dont six cent vingt-cinq indigènes et cent cinquante et un Européens, ont été prémunis (cent trente-huit en 1924, deux cent quatre-vingt-cinq en 1925 et trois cent cinquante-trois en 1926) et qu'aucun incident imputable à la vaccination n'a été signalé (1).

(1) Des centres de préparation, de distribution et d'utilisation du BCG existent actuellement dans les pays suivants :

Argentine,	Espagne,	Roumanie,
Autriche,	Etats-Unis,	Suède,
Belgique,	Grèce,	Suisse,
Bolivie,	Hollande,	Syrie,
Brésil,	Mexique,	Tchécoslovaquie,
Canada,	Norvège,	U. R. S. S.,
Chili,	Palestine,	Uruguay,
Colombie,	Pérou,	Venezuela,
Ecosse,	Pologne,	Yougoslavie.

En Algérie, l'Institut Pasteur (D[r] Edmond Sergent et M[lle] H. Rougebief) ont fourni du vaccin BCG depuis octobre 1924, pour vacciner six cent trente enfants, dont aucun n'est mort de tuberculose.

ESSAI DE VACCINATION PRÉVENTIVE DES CONTINGENTS MILITAIRES COLONIAUX APPELÉS A SERVIR DANS LA MÉTROPOLE

La prémunition des sujets adolescents ou adultes ne peut être utilement envisagée que dans les pays où l'infection bacillaire est encore peu répandue, et pour ceux de ces sujets qui sont particulièrement exposés aux risques de contagion, par exemple pour ceux qui sont appelés à servir dans les régiments stationnés dans la métropole.

Il nous paraît, d'autre part, qu'elle est plus pratiquement réalisée par *injection unique sous-cutanée,* plutôt que par *ingestion,* et seulement *après une,* ou mieux *deux épreuves de cuti-réaction tuberculinique ayant fourni des résultats négatifs.* Ces cuti-réactions négatives ne signifient d'ailleurs pas que le sujet est indemne de toute infection bacillaire, car nous savons que, après une contamination légère, la phase anté-allergique peut se prolonger pendant plusieurs mois, ou même indéfiniment ; mais on est en droit de penser qu'alors même que cette contamination légère se serait déjà produite, l'intervention du BCG n'entraînerait aucun inconvénient, puisque les malades tuberculeux pulmonaires, même avancés, le supportent sans aucun dommage. On peut, tout au plus, risquer de provoquer un petit abcès froid, que nous savons parfaitement inoffensif.

L'absorption intestinale des éléments microbiens étant fort aléatoire chez l'enfant âgé de plus de deux semaines et, *a fortiori,* chez l'adolescent ou chez l'adulte, il est préférable de recourir à l'injection sous la peau, et celle-ci peut être faite en arrière de l'épaule (au niveau de l'acromion).

Nous croyons aujourd'hui qu'une dose unique de 0 mgr. 01 (correspondant à quatre cent mille bacilles) est probablement très suffisante pour provoquer l'état de prémunition, et cette dose minime est incapable de déterminer la formation d'un abcès froid. Elle est parfaitement supportée sans entraîner aucun trouble physiologique, par les sujets de tous âges.

En fin 1924, une dose beaucoup plus considérable (3 mgr. 5) a été injectée, à titre d'essai, à cent quarante et un jeunes Malgaches préalablement soumis à l'épreuve de la tuberculine, sans qu'il en soit résulté aucune réaction immédiate locale ou générale. Mais tous ont fait, deux à trois semaines plus tard, un petit abcès froid, non douloureux, passant inaperçu de la plupart des sujets. Ces abcès, vidés par ponction, ont parfaitement guéri sans aucune suite fâcheuse. Ces jeunes soldats malgaches ont été incorporés dans divers régiments en garnison en France depuis plus de dix-huit mois. Ils sont particulièrement surveillés par le service de santé militaire. Jusqu'à présent, aucun d'entre eux n'a présenté le moindre signe suspect de tuberculose.

Il paraît donc souhaitable que des essais analogues soient étendus non seulement parmi les contingents militaires indigènes, mais aussi parmi les sujets originaires des colonies qui sont appelés à travailler ou à séjourner dans les centres urbains d'Europe ou d'autres pays où l'infection bacillaire est très répandue.

Nous savons que les autorités sanitaires de l'Afrique du Sud se préoccupent actuellement d'organiser une vaste expérience de vaccination préventive de la tuberculose parmi les noirs employés dans les mines du Transvaal et de la Rhodésie.

VII

ÉTUDE SUR LE MÉCANISME DU PHÉNOMÈNE DE PRÉMUNITION PAR LE « BCG ». SENSIBILITÉ A LA TUBERCULINE

Les expériences par lesquelles nous avons établi, dès 1906, le rôle protecteur d'une première infection bacillaire à l'égard des réinfections, nous ont conduit, ainsi qu'il a déjà été dit, à la recherche de quelque moyen pratique de réaliser artificiellement cette première infection protectrice avec un bacille dont on ne puisse jamais avoir à redouter des effets nocifs, non seulement pour l'organisme humain qui aurait à l'héberger, mais aussi pour aucune autre espèce animale. Après beaucoup d'efforts et de vaines tentatives, nous y sommes parvenus avec notre bacille d'origine bovine, très virulent en 1906, et dont nous avons réussi à modifier et à fixer héréditairement les caractères après deux cent trente cultures successives sur bile de bœuf.

Depuis 1920, qu'elle soit entretenue sur pomme de terre + bouillon glycériné ordinaire, sur pomme de terre biliée ou sur milieu liquide synthétique de Sauton, ces caractères n'ont subi aucun changement. La virulence est restée nulle pour tous les mammifères, même les plus sensibles, tels que le cobaye et le singe, nulle aussi pour les oiseaux et,

jusqu'à présent, aucun artifice de laboratoire n'a permis de lui restituer des propriétés pathogènes. Tous les expérimentateurs, aujourd'hui nombreux, qui l'ont étudiée, sont d'accord sur ce point. Il faut en inoculer des doses énormes par voie intraveineuse, par exemple 5 milligrammes au lapin, ou par voie intrapéritonéale au moins 5 milligrammes au cobaye, pour provoquer dans l'organisme de ces animaux, des réactions cellulaires aboutissant à la formation de follicules tuberculeux. Encore ces follicules n'évoluent-ils jamais vers la caséification. Nous avons vu qu'ils se résorbent, guérissent et disparaissent complètement en quelques semaines sans laisser la moindre trace, pas même de sclérose, et qu'ils ne sont réinoculables à aucune période de leur évolution ; ou que, du moins, si, prélevant un fragment d'un organe où ils sont apparents, on le broie et l'émulsionne pour l'injecter sous la peau d'un cobaye, il n'arrive jamais que ce cobaye prenne la tuberculose.

On peut donc affirmer que le BCG est définitivement privé de toute propriété pathogène et que son élimination éventuelle dans les milieux extérieurs par les sujets vaccinés est sûrement inoffensive, non seulement pour l'homme, mais pour toutes les espèces animales sensibles à la tuberculose.

Ce sont là des qualités dont l'importance est capitale. Elles permettent de l'utiliser sans crainte d'aucun risque pour réaliser cette imprégnation bacillaire des organismes sensibles qu'accomplit spontanément, mais trop souvent sans mesure et avec de graves périls, — heureusement aussi, dans un grand nombre de cas, avec assez de modération pour qu'elle soit inoffensive et protectrice, — la contagion naturelle.

Bien qu'il ait perdu toute aptitude à créer des lésions tuberculeuses virulentes et transmissibles par réinoculation, *le BCG produit des tuberculines, engendre des anticorps et, lorsqu'on l'inocule à dose un peu forte, sous la peau ou dans le derme des sujets déjà bacillisés, il déter-*

mine, comme les bacilles virulents eux-mêmes, le phénomène de Koch.

Ses *fonctions antigènes* sont demeurées intactes, et nous pensons que c'est en partie grâce à elles, en partie grâce à ce qu'il est parfaitement toléré par les cellules et par les organes lymphatiques, qu'il confère aux sujets indemnes de tuberculose préexistante cet état particulier de résistance aux réinfections qui caractérise l'immunité antituberculeuse. On observe le même fait dans d'autres maladies à évolution ordinairement lente, par exemple dans certaines affections à protozoaires. Et c'est pour désigner plus explicitement cette forme spéciale d'immunité liée à la *persistance de germes vivants dans les organes du sujet immun,* qu'à propos de leurs travaux sur les piroplasmoses EDMOND SERGENT, L. PARROT et A. DONATIEN ont proposé le mot de *prémunition (pre, munire)* que nous avons volontiers adopté.

Cette *prémunition* ne sensibilise le sujet à la tuberculine et ne le rend apte à manifester le phénomène de Koch que si elle a été relativement *massive.*

On la produit sûrement chez l'animal par l'inoculation sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse, et chez le jeune enfant par l'inoculation *sous-cutanée* de 0 mgr. 5 ou 1 milligramme de bacilles-vaccins.

Après l'absorption du BCG par voie buccale, la prémunition s'établit, surtout chez les très jeunes sujets, avec la même constance, ainsi que l'atteste l'expérimentation sur les animaux ; mais elle ne s'accompagne que beaucoup plus tardivement, et plus rarement, de *sensibilisation à la tuberculine.* Celle-ci s'observe à peine au troisième mois chez 10 à 11 % des sujets vaccinés.

Il arrive parfois que l'allergie s'établisse pendant quelques semaines, puis disparaisse, sans qu'il y ait aucun rapport entre son existence et la résistance aux réinfections qui, autant qu'il est actuellement possible d'en juger, persiste pendant plusieurs années.

Beaucoup de médecins, — en particulier de pédiatres, —

et un grand nombre de vétérinaires, se sont habitués à envisager la réaction tuberculinique lorsqu'elle est positive (ou autrement dit l'*allergie*), comme le signe certain de l'existence d'une lésion tuberculeuse. Ils pensent que celle-ci, si minime fût-elle, est constante. Et l'on s'est habitué à admettre que la prémunition naturelle, la résistance aux réinfections, ne pouvait se manifester que chez les sujets allergiques.

Or, c'est là une opinion manifestement erronée. L'expérimentation nous montre d'une part que, pour provoquer l'allergie, il suffit d'inoculer à un animal *sain* une forte dose, ou plusieurs petites doses fractionnées de tuberculine ou d'extraits bacillaires. Il arrive même que les intradermo ou les cuti-réactions répétées, chez les sujets ou chez les animaux sains, les sensibilisent. A vrai dire, il s'agit là d'allergies passagères, qui s'évanouissent en quelques jours ou quelques semaines, mais qui n'en sont pas moins parfaitement nettes.

D'autre part, nous voyons que chez les sujets, enfants ou animaux vaccinés par le BCG, l'allergie apparaît et disparaît brusquement en l'absence de toute lésion tuberculeuse et que des jeunes bovins, prémunis par voie sous-cutanée dès après leur naissance, qui se sont montrés allergiques pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, cessent tout à coup de réagir à la tuberculine. Ils n'en conservent pas moins pendant plusieurs mois une résistance évidente aux réinfections graves, car si, alors qu'ils ne réagissent plus, on leur inocule dans les veines une dose de bacilles bovins virulents, mortelle en six à huit semaines pour les témoins de même âge, ils font une tuberculose circonscrite, bénigne ou à évolution très lente, alors que les témoins meurent de granulie aiguë ou de tuberculose généralisée.

Il est donc évident que les réactions tuberculiniques ne peuvent fournir aucune précision sur l'existence ou la non-existence de lésions bacillaires dans l'organisme des sujets qui ont reçu du BCG soit *per os*, soit *par inoculation.*

Il n'est, par conséquent, nullement utile, il n'est pas même indiqué d'y avoir recours, parce que ces réactions, surtout répétées à brefs intervalles, ne sont pas inoffensives (plusieurs observations d'hémoptysies ou de poussées évolutives de tuberculose, consécutives à des cuti-réactions, sont à notre connaissance), et parce que, si elles se montrent positives, elles ne permettent en aucune manière de savoir si le sujet qui les présente est porteur de BCG avirulent ou de bacilles virulents.



CUTI-RÉACTIONS TUBERCULINIQUES CHEZ LES ENFANTS VACCINÉS

B. Weill-Hallé et Turpin ont montré que, chez les enfants vaccinés par leurs soins au BCG, la cuti-réaction tuberculinique devenait beaucoup plus souvent positive du troisième au neuvième mois après la vaccination qu'on ne l'avait cru tout d'abord.

Voici les chiffres qu'ils ont relevés, comparativement, sur les enfants vaccinés, vivant en milieu contaminé et sur les enfants vaccinés vivant en milieu apparemment indemne :

1° *Enfants vaccinés, vivant en milieu contaminé*

Age	*Enfants examinés (nombre)*	*Cuti-réactions positives (et moy. pondérales)*	*Cuti-réactions positives pour 100*
3 mois	54	6 (4 k. 195)	11,1 %
6 —	48	8 (6 k. 730)	16,6
9 —	27	7 (8 k. 120)	25,9
12 —	15	4 (9 k. 690)	26,6
15 —	9	4 (11 k.)	44,4
18 —	10	5 (11 k. 450)	50
24 —	5	3 (12 k. 280)	60

2° *Enfants vaccinés vivant en milieu apparemment indemne*

Age	*Enfants examinés (nombre)*	*Cuti-réactions positives (et moy. pondérales)*	*Cuti-reactions positives pour 100*
3 mois	119	5	2,5 %
6 —	169	7	4,1
9 —	119	7	5,8
12 —	78	6	7,6
15 —	65	5 (10 k. 920)	7,4
18 —	39	5 (11 k. 930)	12,9
21 —	20	4 (12 k. 300)	20
24 —	14	4 (12 k. 900)	28

Il est donc probable que la prémunition par le BCG suffit à rendre allergiques, c'est-à-dire sensibles à la tuberculine, avant la fin de leur deuxième année, environ un quart des enfants élevés en milieu indemne, et que, si les enfants élevés en milieu contaminé sont déjà allergiques dans la même proportion à l'âge de neuf mois, c'est parce que, chez eux, intervient une infection virulente surajoutée, laquelle reste d'ailleurs inoffensive grâce à la prémunition qui les protège.

Ajoutons qu'il n'est pas rare d'observer que des enfants vaccinés réagissent positivement à la tuberculine pendant quelques semaines ou quelques mois, puis cessent de réagir, ce qui n'implique en aucune manière qu'ils aient perdu leur état de résistance aux infections virulentes, car l'expérimentation sur les animaux, principalement sur les jeunes bovins, nous a appris que la sensibilité à la tuberculine disparaît longtemps avant l'immunité vis-à-vis des infections artificielles, et qu'elle peut n'apparaître que longtemps après que cette immunité est établie.

*
**

En conclusion de ce qui précède, nous croyons pouvoir affirmer que *l'état de prémunition ou de résistance aux réinfections bacillaires est déterminé non par l'existence d'une ou plusieurs lésions tuberculeuses latentes ou occultes,* puisque celles-ci ne sont nullement nécessaires, *mais par la symbiose de cellules lymphatiques avec quelques bacilles naturellement devenus, ou artificiellement rendus offensifs.*

La conséquence de cette notion est que, pour provoquer l'état de prémunition, il faut donc, avant qu'aucune infection spontanée ait eu le temps d'intervenir, *dès les premiers jours après la naissance,* assurer l'*imprégnation* aussi prompte que possible *de tous les organes lymphatiques* du sujet par un assez grand nombre d'éléments bacillaires susceptibles de se comporter comme un véritable *vaccin,* c'est-à-dire qui soient *privés de virulence* et aptes à engendrer des substances défensives (sensibilisatrices, agglutinines, etc...).

Nous croyons que le BCG répond aussi parfaitement qu'on peut le souhaiter à ce but, vers lequel se sont dirigés tous nos efforts.

VIII

DURÉE PROBABLE DE L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE PAR LE « BCG » REVACCINATIONS

L'expérimentation sur les animaux de l'espèce bovine nous a permis de constater qu'au regard de l'infection virulente d'épreuve, l'état de prémunition produit par le BCG dure de quinze à dix-huit mois. Il est possible que, vis-à-vis de la contamination naturelle, ce délai soit beaucoup plus long. Nous n'en savons rien. Mais nous savons, par contre, que les revaccinations peuvent être répétées au besoin chaque année sans le moindre incident, et qu'elles renforcent l'état d'immunité, non seulement chez les bovidés, mais aussi chez les singes anthropoïdes.

En nous basant sur nos observations sur les singes, nous nous sommes donc demandé s'il n'y aurait pas de grands avantages à renouveler, chez l'enfant, à la fin de la *première* et de la *troisième* année, l'ingestion d'une quantité suffisante de BCG pour que, alors même que la capacité d'absorption de l'intestin pour les corps microbiens est, ainsi que nous l'avons dit précédemment, très réduite, on puisse espérer qu'un certain nombre de ceux-ci pénètrent avec le chyle dans la circulation lymphatique et se dispersent dans le système ganglionnaire.

Peut-être suffit-il que quelques bacilles réussissent à franchir la muqueuse intestinale pour que la durée de l'état de prémunition soit notablement prolongée (1).

La réponse à cette question ne pourra être fournie que dans un avenir lointain. Mais, dès maintenant, on est en droit de penser que, chez l'enfant prémuni dès sa naissance, l'immunité, traduite par *la résistance aux réinfections, dure plus de quatre années,* ainsi que le démontrent les essais de vaccination faits avec la collaboration de B. Weill-Hallé et Turpin en 1922. Aucun des enfants vaccinés à cette époque, parmi ceux qui vivaient en milieu contaminé, n'a contracté la tuberculose.

On peut donc considérer comme établi que *la vaccination par le BCG suffit à conférer à l'enfant pendant toute la période du jeune âge, au cours de laquelle il est le plus exposé aux contagions fréquentes, massives* (contagion maternelle ou familiale, infection tuberculeuse du « *touche-à-tout* »), *c'est-à-dire environ jusqu'à l'âge de cinq ans, une protection suffisante contre les contaminations virulentes.*

Ce seul résultat justifie l'emploi de la méthode, puisque l'infection tuberculeuse est, ainsi que nous l'avons montré, surtout redoutable au cours des deux premières années de la vie, et que ceux qui y ont échappé pendant cette période se trouvent beaucoup plus rarement exposés, dans la suite, aux infections massives. Ils ont ainsi beaucoup de chances pour rester définitivement indemnes.

---

(1) Nous conseillons de revacciner seulement à la fin de leur première et de leur troisième année les enfants nés de mères tuberculeuses ou élevés dans une famille où se trouve un tuberculeux. Pour les enfants nés et élevés dans une famille saine, nous croyons cette revaccination superflue.

Celle-ci se pratique en faisant absorber à l'enfant, par voie buccale, exactement comme pour les nouveau-nés, trois doses de 1 centigramme de BCG chacune, à quarante-huit heures d'intervalle, dans un peu de lait tiédi, le matin à jeun, une demi-heure environ avant le premier repas.

Nous possédons actuellement une centaine d'observations bien suivies d'enfants ainsi revaccinés après 1 an. Il n'en est résulté, chez aucun d'entre eux, le moindre incident.

IX

OBJECTIONS ET CRITIQUES

FORMULÉES CONTRE LA MÉTHODE DE PRÉMUNITION PAR LE « BCG »

La méthode de prémunition contre la tuberculose par le BCG a été, en général, favorablement accueillie par les médecins, non seulement en France, mais dans beaucoup d'autres pays. Un grand nombre d'accoucheurs et de pédiatres en ont préconisé l'emploi après s'être rendu compte de sa parfaite innocuité. Cependant, comme il fallait s'y attendre, elle a rencontré quelques adversaires de très bonne foi qui, se basant sur leurs conceptions, différentes des nôtres, relativement à la nature de l'immunité antituberculeuse, ou sur quelques expériences faites par eux sur des animaux, ont cru pouvoir douter que le BCG fût réellement dépourvu de virulence et, par conséquent, inoffensif.

Il est arrivé aussi que quelques rares enfants, nés débiles, prématurés, hérédo-syphilitiques, ictériques ou présentant des malformations congénitales, ayant ingéré une ou plusieurs doses de BCG après leur naissance, soient morts quelques jours plus tard et que leur décès ait été, sans la moindre raison plausible, attribué à la vaccination antituberculeuse. Cette imputation est certainement injustifiée, puisque aussi bien les *vingt et un mille nouveau-nés* —

dont plusieurs dizaines de prématurés — qui avaient déjà été vaccinés à la date du 1er janvier 1927 sont là pour attester l'innocuité parfaite de la méthode et que, d'autre part, l'expérimentation montre que les très jeunes cobayes ou lapins à la mamelle ingèrent, sans qu'il en résulte aucun trouble de leur état de santé, des doses de BCG dix et cent fois supérieures à celles qui sont utilisées pour la prémunition des enfants.

1° *Objection du retour possible à la virulence*

Chacun sait qu'il existe des virus, spontanément ou artificiellement atténués, qui peuvent reprendre une haute virulence en se cultivant dans l'organisme d'animaux d'abord très sensibles ou affaiblis, puis de plus en plus résistants ou vigoureux. Ce fut le cas d'un vaccin charbonneux de Pasteur par exemple, auquel, par des passages par de très jeunes souris, puis par des souris plus âgées, puis par de très jeunes cobayes, puis par des cobayes adultes, et successivement par des lapins, des moutons, des veaux et enfin des bœufs, on a pu restituer l'aptitude à tuer le bœuf.

N'en serait-il pas de même pour le BCG, et n'y a-t-il point à redouter que ce bacille, actuellement privé de sa virulence originelle, récupère celle-ci après un séjour plus ou moins prolongé dans un organisme aussi sensible que celui du jeune enfant ?

Ce n'est qu'une hypothèse. Est-elle plausible ?

Il est assurément impossible d'affirmer qu'aucun artifice de laboratoire ne réussira à rendre au BCG tout ou partie de la virulence qu'il a lentement perdue au cours de ses deux cent trente cultures successives sur bile. Mais on peut croire qu'il serait fort difficile et long d'obtenir un tel résultat, si l'on veut bien réfléchir au nombre d'années

qu'il a fallu pour créer une race avirulente dont les caractères soient *héréditairement fixés*.

Jusqu'à présent, aucun expérimentateur n'a pu, par des passages successifs d'animal sensible à animal sensible, restituer au BCG l'aptitude à créer des lésions tuberculeuses réinoculables. Nous-mêmes avons démontré qu'après un an de séjour sous la peau du bœuf, le BCG, bien que d'origine bovine, a été retrouvé intact, vivant, et qu'il s'est montré parfaitement inoffensif pour le cobaye.

Il n'y a aucune raison de penser qu'il en puisse être autrement chez l'enfant, déjà naturellement peu sensible au type bovin virulent, et l'excellent état de santé de nos premiers prémunis, actuellement âgés de quatre à cinq ans, est de nature à écarter de notre esprit toute crainte d'un retour aussi improbable à la virulence.

Nous n'avons eu qu'une seule fois l'occasion de faire l'autopsie d'un enfant né de mère tuberculeuse et qui, séparé de celle-ci dès la naissance, et vacciné régulièrement avec le BCG, a vécu *isolé* dans un box de l'hôpital Pasteur et y a succombé à l'âge de six mois. C'était un hérédo-syphilitique. Les différents groupes ganglionnaires de cet enfant, qui ne présentaient d'ailleurs aucune lésion macroscopique, ainsi que des fragments de rate, ont été prélevés, soigneusement examinés et inoculés après trituration à des cobayes.

Dans la pulpe des ganglions médiastinaux et mésentériques, on a pu retrouver quelques rares bacilles acido-résistants, mais les cobayes inoculés n'ont pas présenté d'adénite et sont restés indemnes. Les bacilles rencontrés étaient donc du BCG dont les éléments demeuraient avirulents.

2° *Objection relative aux constatations nécropsiques faites sur les animaux du laboratoire inoculés par voie intra-veineuse avec de fortes doses de BCG.*

Nous avons vu que, lorsqu'on inocule dans la veine marginale de l'oreille du lapin, ou par voie intracardiaque au cobaye, de fortes doses de BCG, 5 à 30 milligrammes par exemple, ou des doses moindres grossièrement émulsionnées, contenant des grumeaux, et qu'on sacrifie ces animaux après trois à cinq semaines, on trouve les poumons, quelquefois aussi la rate et le foie, criblés de lésions folliculaires ressemblant à de petits tubercules. Il semble, au premier abord, qu'on est en présence de lésions de tuberculose généralisée en train de se constituer.

Quelques expérimentateurs, devant ces lésions, ont tout de suite conclu que le BCG était virulent et donnait la tuberculose aux rongeurs du laboratoire.

Or, il n'en est rien. Les lésions dont il s'agit n'évoluent jamais vers la caséification. Elles guérissent spontanément, disparaissent au bout de quelques semaines (environ en cent jours chez le lapin) et ne laissent aucune trace — pas même de sclérose — dans les organes qui les présentaient.

D'autre part, si l'on sacrifie un lapin ou un cobaye en pleine période d'éruption folliculaire succédant à une injection intraveineuse, qu'on prélève des fragments de ses viscères, qu'on les broie et qu'on les inocule sous la peau d'animaux sains, on constate que ceux-ci restent en parfaite santé, ne deviennent jamais tuberculeux et qu'ils n'ont même pas d'engorgement des groupes de ganglions voisins du point inoculé.

C'est la preuve évidente que le BCG est privé de virulence, qu'il a perdu définitivement toute aptitude à donner naissance à des tubercules vrais, caséifiables, et que les lésions qu'il détermine sont dues pour une part à des embolies capillaires, pour une autre part à la formation toute provisoire de cellules géantes autour d'éléments microbiens toxiques.

3° *Objection relative à l'absence de sensibilité à la tuberculine chez les sujets prémunis*

Quelques bactériologistes, en Allemagne principalement, admettent que la réaction tuberculinique positive est indispensable pour qu'il y ait résistance aux réinfections. Or, comme beaucoup d'enfants prémunis au BCG ne réagissent que très tardivement (vers la fin de leur deuxième année) ou même pas du tout à la tuberculine, ils en concluent que ces enfants n'ont aucune immunité.

Cette manière d'interpréter la signification des réactions tuberculiniques est absolument contraire à ce que l'expérimentation nous enseigne. Nous constatons que les animaux, les jeunes bovins par exemple, dans l'organisme desquels on n'introduit, par voie sous-cutanée ou intraveineuse, que *quelques bacilles* ne réagissent jamais, ou ne réagissent qu'après plusieurs mois, et que, d'autre part, des animaux très légèrement infectés cessent souvent de réagir, après être restés allergiques pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois.

Il est donc inexact de considérer la *lésion tuberculeuse* ou la *sensibilité à la tuberculine* comme nécessaire à la manifestation de l'état d'immunité. Celui-ci apparaît lorsque les organes lymphatiques sont parasités par quelques bacilles *virulents* ou *non,* et seulement lorsque l'organisme a pu être suffisamment imprégné, d'abord par les produits de sécrétion de ces bacilles, puis par les substances défensives (anticorps, etc...) qui en dérivent.

4° *Objection tirée des échecs de la prémunition*

Il faut bien s'attendre à ce que la prémunition ne se montre pas constamment efficace.

Contre les infections intra-utérines, dont la fréquence relative nous est maintenant connue, il est possible qu'elle soit quelquefois inopérante. Et ce sont presque sûrement ces sortes d'infections qui sont responsables de la plupart des décès qui surviennent dans les trois ou quatre premiers mois après la naissance, parmi les enfants vaccinés nés de mères tuberculeuses, à l'autopsie desquels on ne trouve aucune lésion apparente.

La prémunition peut aussi n'exercer qu'une protection insuffisante contre les *contaminations massives* qui se produisent parfois dès les premiers jours de la vie chez les enfants allaités par une mère phtisique non avertie, ou élevés dans un foyer familial très infecté, par des personnes ignorantes des précautions élémentaires de propreté et d'hygiène.

Il est possible que ces contaminations massives, précoces, interviennent pour réaliser l'infection virulente *avant que l'état de résistance créé par la prémunition soit établi*. Or, le délai nécessaire à cet effet est d'environ trois semaines, ainsi qu'on a pu s'en rendre compte par l'expérimentation sur les jeunes bovins et sur les singes. Il est donc indiqué d'éviter ou de raréfier, autant qu'on le peut, pendant cette période critique, les occasions de contagion.

Malheureusement, les précautions appropriées ne peuvent pas toujours être prises, de sorte qu'il faut se résigner à quelques échecs inévitables, et l'on doit s'attacher, par une meilleure éducation des mères, à rendre ceux-ci de plus en plus rares.

Ne convient-il pas aussi de tenir compte de ce que, parfois, le vaccin est incorrectement administré, lorsque l'accoucheur ou la sage-femme, ou une infirmière visiteuse

dûment qualifiée ne s'est pas donné la peine de contrôler l'ingestion de chacune des trois doses ?

Enfin on ne doit pas méconnaître que, si efficaces soient-elles, toutes les méthodes de vaccination préventive contre les maladies virulentes comportent un certain pourcentage d'insuccès. On ne peut espérer que la vaccination préventive contre la tuberculose échappe à cette loi.

X

MODE D'EMPLOI DU « BCG »

EXEMPLES D'APPLICATION PRATIQUE DE LA VACCINATION PRÉVENTIVE DES NOUVEAU-NÉS PAR LES SERVICES PUBLICS D'HYGIÈNE

A. — Mode d'emploi du « BCG » pour la première vaccination des nouveau-nés

Le mode d'emploi du BCG est des plus simples. Il consiste à faire absorber par voie buccale au nourrisson, dans les dix jours qui suivent sa naissance (période pendant laquelle l'intestin a un pouvoir absorbant très intense vis-à-vis des microbes et même des antitoxines), et à quarante-huit heures d'intervalle, — par exemple les troisième, cinquième et septième jours, ou les quatrième, sixième ou huitième jours, ou encore les cinquième, septième et neuvième jours, — trois doses successives d'émulsion microbienne. On verse chaque dose dans une petite cuiller contenant un peu de lait à la température du corps humain et on la fait boire à l'enfant une demi-heure avant la tétée.

Cette ingestion est absolument inoffensive. Elle ne détermine aucun trouble de la digestion ni aucun malaise.

Il convient cependant de ne pas vacciner les nouveau-

nés atteints d'ictère, ni ceux qui sont en mauvais état apparent, car il pourrait arriver que les accidents mortels qui surviennent parfois dans de tels cas dès les premiers jours ou les premières semaines après la naissance, surtout chez les enfants de mères tuberculeuses, soient attribués par la famille à la vaccination, qui n'en est pourtant nullement responsable.

Il n'y a aucun inconvénient à faire absorber le vaccin aux prématurés.

L'Institut Pasteur (Service des Vaccins, 22, rue Dutot, Paris-XVe, Télégr. *Serpasteur*), délivre le BCG exclusivement sur la demande des médecins ou des sages-femmes, sous la forme de petites ampoules groupées par trois dans la même boîte, avec une lime pour les ouvrir et une instruction. Elles sont envoyées par retour du courrier pour chaque enfant dont la naissance est signalée soit par télégramme, soit par lettre, avec indication précise de l'adresse à laquelle l'expédition doit être faite.

Chaque ampoule, représentant une *dose*, contient 1 centigramme de BCG dans 2 centimètres cubes de liquide conservateur.

B. — APPLICATION PRATIQUE DE LA VACCINATION PRÉVENTIVE PAR LES SERVICES PUBLICS D'HYGIÈNE

En France, plusieurs inspecteurs départementaux ou directeurs de services municipaux d'hygiène ont institué la vaccination méthodique de tous les enfants placés sous le contrôle des dispensaires ou des œuvres de lutte antituberculeuse. Ils se sont entendus aussi avec le corps médical pour mettre le vaccin BCG à la disposition des accoucheurs ou des sages-femmes qui désirent l'employer, et pour confier la surveillance continue des enfants vaccinés aux infirmières visiteuses d'hygiène partout où il en existe.

Le docteur OTT, à l'Office départemental d'Hygiène de la Seine-Inférieure, a organisé un service qui est en fonc-

tionnement depuis plus de deux ans dans tous les dispensaires ou centres d'examen médical. Il a établi des imprimés spéciaux dont on trouvera reproduit ci-après le texte. Ils peuvent servir de modèle.

Les départements de l'Hérault, des Vosges, de l'Isère, d'autres encore, ont adopté des dispositifs analogues. L'arrondissement de Béziers, et en particulier le Bureau de bienfaisance de cette ville, ont réalisé un admirable effort pour la diffusion de la vaccination antituberculeuse, grâce à l'initiative du docteur Roure et des infirmières visiteuses de son dispensaire (54, rue Boïeldieu). Non seulement on y a, par des affiches et de multiples causeries, fait connaître aux futures mères les avantages que peut procurer à leurs enfants la nouvelle méthode de prémunition des nouveau-nés, mais celle-ci a été mise réellement en pratique de la façon suivante :

Chaque matin, une infirmière se rend au bureau de l'état civil, à la mairie, pour relever les noms et adresses de toutes les naissances déclarées la veille. Dans la journée même, chaque nouvelle accouchée reçoit la visite de l'infirmière qui, tout en lui faisant la leçon de puériculture habituelle, tout en lui conseillant d'amener régulièrement son bébé à la consultation de nourrissons, lui propose de le faire immuniser contre la tuberculose. Si la jeune mère accepte (et c'est ce qui arrive au moins une fois sur deux, depuis près d'un an que fonctionne ce service), on lui fait signer une lettre dont nous reproduisons également le texte ; puis on adresse aussitôt une demande à l'Institut Pasteur qui, par retour de courrier, expédie les trois doses de BCG. Dès réception de celui-ci, l'infirmière visiteuse retourne au domicile de la mère, administre elle-même le vaccin et établit la fiche qui porte toutes les indications utiles à connaître, sur les dates d'absorption du vaccin, les contacts tuberculeux auxquels l'enfant se trouve exposé, etc., etc...

Cette fiche, conservée au dispensaire, permet de suivre l'enfant pendant les cinq premières années de son exis-

tence et de contrôler ainsi les résultats de sa prémunition.

Il est assurément désirable que ces exemples d'organisation pratique soient suivis dans le plus grand nombre possible de villes et de départements, et que la vaccination préventive des nouveau-nés puisse être le plus possible répandue. Le bénéfice social qu'on peut en attendre n'est pas négligeable. Les médecins qui ont conscience de leurs devoirs l'ont accueillie avec un admirable empressement. Lorsqu'ils en connaîtront mieux les résultats, ils s'empresseront de la conseiller aux familles.

Sa diffusion pourrait en être considérablement facilitée si les administrations municipales se décidaient, comme cela a été proposé déjà, à renseigner les jeunes mères par un avis inséré sous forme de papillon de couleur au verso de la couverture des livrets de mariage. Ce serait là, sans doute, un puissant et très efficace moyen de propagande.

De toutes manières, et alors même que la vaccination préventive serait très largement employée, il importe que ne soient jamais négligées les autres mesures d'hygiène susceptibles d'empêcher ou de raréfier les contaminations bacillaires massives dont nous connaissons aujourd'hui le rôle si nettement prédominant dans l'infection tuberculeuse.

MODÈLES DE FORMULES ADMINISTRATIVES

I

DÉPARTEMENT
de la
SEINE-INFÉRIEURE

OFFICE PUBLIC
D'HYGIÈNE SOCIALE

Services Techniques :
Boulevard des Belges, 20
ROUEN

—

AVIS

A mettre à la poste le jour même de la naissance de l'enfant et sans affranchir.

M ....

demeurant à ....

signale à l'Office public d'Hygiène sociale du département de la Seine-Inférieure la naissance d'un enfant survenue

le ....

et le prie de faire procéder à sa vaccination contre la tuberculose.

Date ....

Signature des parents,

DÉPARTEMENT
de la
SEINE-INFÉRIEURE

OFFICE PUBLIC
D'HYGIÈNE SOCIALE

Services Techniques :
Boulevard des Belges, 20
ROUEN

IMMUNISATION
DES NOUVEAU-NÉS
CONTRE LA TUBERCULOSE

Le Vaccin BCG a été administré par le soussigné à

l'enfant ....

né le ....

et demeurant à ....

aux dates suivantes :

1re dose ....

2e dose ....

3e dose ....

Signature,

Nom ....

Qualité ....

DÉPARTEMENT
de la
SEINE-INFÉRIEURE

O. P. H. S.

IMMUNISATION
DES NOUVEAU-NÉS
contre la
TUBERCULOSE

ENFANT ....
(Nom)

....
(Prénoms)

né le ....

à ....

Vaccin BCG, administré le

.... 1re dose

.... 2e dose

.... 3e dose

par M ....
(Nom) (Qualité)

CONTACT TUBERCULEUX DE L'ENFANT

Nom..

Domicile ....

Indication du C. E. M. (*Centre d'examen médical*)

N° d'inscription ....
(Local) (Central)

L'enfant devra être convoqué pour premier examen au

C. E. M. de .... en 192

T. S. V. P.

RÉSULTATS DES EXAMENS SUCCESSIFS A L'AGE DE

Six mois. — C. E. M. de .... date

Nom du Médecin ....

Un an. — C. E. M. de .... date ....

Nom du Médecin ....

Dix-huit mois. — C. E. M. de .... date ....

Nom du Médecin ....

Deux ans. — C. E M. de .... date ....

Nom du Médecin ....

Deux ans et demi. — C. E. M. de .... date ....

Nom du Médecin ....

Trois ans. — C. E. M. de .... date ....

Nom du Médecin ....

Trois ans et demi. — C. E. M. de .... date ....

Nom du Médecin ....

Quatre ans. — C. E. M. de .... date ....

Nom du Médecin ....

Quatre ans et demi. — C. E M. de .... date ....

Nom du Médecin ....

Cinq ans. — C. E. M. de .... date ....

Nom du Médecin ....

SEINE-INFÉRIEURE

O. P. H. S.

IMMUNISATION
DES NOUVEAU-NÉS
contre la
TUBERCULOSE

PREMIER EXAMEN
DE
REVISION DE L'ENFANT

(Nom) (Prénoms)

pratiqué le

à l'âge de mois jours

par le Docteur

Contact tuberculeux :

Degré de parenté avec l'enfant

Le contact est-il permanent ou accidentel ? (fournir des précisions)

Existe-t-il encore actuellement ? Sinon à quelle date a-t-il cessé ? Indiquer l'âge exact de l'enfant à ce moment mois jours

Où est actuellement l'enfant ? Indiquer ses relations avec le contagionnant

En cas de décès de l'enfant (consigner ici le plus de détails possible, ainsi que la date et l'âge au moment du décès)

RENSEIGNEMENTS RÉTROSPECTIFS SE RAPPORTANT A LA NAISSANCE :

Poids ....

Taille ....

MODE D'ÉLEVAGE..

INCIDENTS PATHOLOGIQUES SURVENUS ....

....

....

ÉTAT ACTUEL :

Poids ....

Taille ....

Aspect général ....

....

Peau..

Œil ....

Naso-Pharynx ....

Oreilles ....

Poumons : auscultation ....

....

Examen radioscopique..

....

Le Médecin Examinateur :

Lire d'extrême urgence et attentivement

VILLE DE BEZIERS

BUREAU DE BIENFAISANCE

LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

Futures Mères, Jeunes Ménages,

La TUBERCULOSE tue 25 pour cent des enfants nés de parents tuberculeux ou élevés dans un milieu où il y a un tuberculeux.

Elle tue aussi, un peu plus tôt ou un peu plus tard, beaucoup d enfants nés de parents sains et élevés dans un milieu sain.

Car cette maladie est si répandue et si contagieuse, qu'il ne faut pas songer, malgré toutes les précautions et la vigilance la plus attentive, à les soustraire à son emprise. Les plus forts résistent, et encore pas toujours ; les autres succombent ou restent infirmes (tumeurs blanches, coxalgies, mal de Pott, etc) et sont condamnés à une existence misérable. **La méningite, la broncho-pneumonie.** *manifestations terribles de la tuberculose,* **les guettent** *à tout instant et peuvent en quelques jours vider votre foyer.*

Jeunes Ménages, mères de demain, songez-y !

Mais sachez aussi que vous pouvez, désormais, conserver vos enfants et les empêcher de succomber à la tuberculose.

Vous pouvez les faire VACCINER.

Deux savants français : M. le Professeur Calmette, membre de l'Académie de Médecine et sous-directeur de l'Institut Pasteur de Paris, et M. Guérin, son collaborateur à l'Institut Pasteur, viennent, en effet, après 15 années d'études et de nombreuses expériences, **toutes concluantes,** *de découvrir un produit qu'ils ont appelé* **VACCIN BCG** *(bacille Calmette-Guérin).*

« Ce vaccin est inoffensif : il n'entraine ni accident d'aucune sorte, ni réaction fébrile, ni troubles physiologiques quelconques.» (Professeur Calmette.)

Ce n'est pas une spécialité commerciale. *Il est préparé à l'Institut Pasteur et fourni* **EXCLUSIVEMENT** *et* **GRATUITEMENT** *par cet établissement.*

Il doit être administré au nouveau-né comme une simple tisane dans les 10 premiers jours de sa naissance.

Depuis quatre ans, **plus de 10.000 enfants ont été ainsi vaccinés. Il n'y a eu aucun incident, ni aucun accident.** *Tous ces enfants, nés et élevés dans des milieux contaminés,* **sont aujourd'hui bien portants.**

Mais il faut que le nouveau-né soit vacciné le plus tôt possible après sa naissance, en tous cas **dans les 10 premiers jours,** *pas plus tard*

Jeunes Ménages, Mères de demain, ne l'oubliez pas !

Dès la naissance de votre enfant, *prévenez le Bureau de bienfaisance, rue Boïeldieu, n° 54, où un service spécial,* **gratuit** *est organisé ; par télégramme, il demandera à l'Institut Pasteur le vaccin préventif que, dès réception, une infirmière viendra administrer à votre nouveau-né.*

Comme tout oubli de votre part serait regrettable et irréparable, *nous enverrons chez vous, dès que nous connaîtrons la naissance de votre enfant, une infirmière vous offrir le vaccin sauveur.*

Accueillez-la en amie. *nous vous aiderons, mais* **aidez-nous.**

N'OUBLIEZ PAS qu'il s'agit de la santé et de la vie de votre enfant, du bonheur et de l'avenir de votre foyer.

La Commission Administrative du Bureau de Bienfaisance :
F. SUCHON, Maire, Président ; J. FABRE, Vice Président ; A. DESPLATS, Ordonnateur ; Ch. VINNET, P. PANCOL, CHANET et BRU, Administrateurs.

Le *19*

Monsieur,

Je vous signale la naissance de mon enfant survenue le ....

....

à (Adresse exacte et bien lisible) ....

....

....

Je vous prie de vouloir bien faire procéder à sa vaccination contre la tuberculose par le BCG.

SIGNATURE :

N. B. — Déposer ou envoyer cette lettre, datée et signée, au Bureau de Bienfaisance, 54, rue Boiëldieu, *dès la naissance* de l'enfant, la vaccination devant être faite *dans les dix premiers jours et le vaccin demandé* à l'Institut Pasteur, à Paris, par télégramme.

La vaccination est *gratuite.*

VI

FICHE DU DISPENSAIRE

RECTO

VACCIN « BCG »	Dispensaire de Béziers N° ANNÉE
Nom Prénoms Domicile Né le Vacciné { 1re dose le / 2e dose le / 3e dose le par Contacts tuberculeux :	**Examens successifs** **Naissance** (poids, etc.) : **Six mois.** Date : **Un an.** Date :

VERSO

Dix-huit mois. Date :	**Trois ans et demi** Date :
Deux ans. Date :	**Quatre ans.** Date :
Deux ans et demi. Date :	**Quatre ans et demi.** Date :
Trois ans Date :	**Cinq ans.** Date :

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

BREF EXPOSÉ DES DIVERSES TENTATIVES DE VACCINATION ANTITUBERCULEUSE EFFECTUÉES DEPUIS LA DÉCOUVERTE DU BACILLE DE KOCH

DEUXIÈME PARTIE

LE « BCG ». — SON ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

TROISIÈME PARTIE

QUATRIÈME PARTIE

LA VACCINATION PRÉVENTIVE DES ENFANTS NOUVEAU-NÉS CONTRE LA TUBERCULOSE PAR LE « BCG »

NIORT. — IMP. TH. MARTIN

Février 1927

MASSON ET CIE, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

Les prix portés à ce catalogue en francs (français) sont seuls valables sans majoration en France et à l'Étranger à partir du 22 Janvier 1927.

Georges **GUILLAIN**
Professeur de clinique
des maladies du système nerveux
à la Faculté de Médecine de Paris.

Ivan **BERTRAND**
Chef du laboratoire d'anatomie pathologique
de la clinique des maladies
du système nerveux
à la Faculté de Médecine de Paris.

Anatomie Topographique du système nerveux central

(1926). Un volume grand in-8° de 322 pages avec 60 planches originales. Broché . . . . 80 fr.
Relié toile. . . . . 95 fr.

Ce Traité d'Anatomie topographique du système nerveux central de l'homme a été écrit pour les étudiants poursuivant des études anatomiques, pour les médecins non spécialisés qui désirent repérer avec exactitude les lésions du système nerveux dans leurs autopsies et pour les neurologistes qui travaillent dans les laboratoires. On y trouvera une description méthodique de toutes les coupes macroscopiques et microscopiques du système nerveux normal. Dans chaque coupe ont été indiqués des repères pour topographier les lésions éventuelles. Ainsi est rendue facile la compréhension de la structure en apparence si complexe du cortex, des noyaux gris centraux, de la région hypothalamique, du pédoncule, de la protubérance, du bulbe, du cervelet, de la moelle.

Bien que cet ouvrage ait un caractère essentiellement pratique, on y trouvera mentionnés les travaux anatomiques les plus récents poursuivis en France et à l'étranger sur la cytoarchitectonie et la myéloarchitectonie de l'écorce cérébrale, du cervelet, de la moelle. Cet ouvrage très clair, avec une importante iconographie originale, est appelé à rendre les plus grands services aux anatomistes et aux cliniciens.

CH. FOIX
Professeur agrégé à la Faculté
de Médecine de Paris.

J. NICOLESCO
Assistant d'Histologie à la Faculté
de Médecine de Bucarest.

ANATOMIE CÉRÉBRALE

Les Noyaux gris centraux

et la région mésencéphalo-sous-optique

suivie d'un appendice sur l'Anatomie pathologique de la maladie de Parkinson

(1926). 582 pages, 356 fig., 4 planches en coul., broché. **135** fr.
Relié toile. **165** fr.

DANS une première partie, les auteurs rappellent les notions anatomiques élémentaires nécessaires. Ils terminent par un index alphabétique avec définition des centres et faisceaux de la région, suivi d'un rapide résumé d'embryologie générale. La deuxième partie, topographie, comporte une étude sur coupes sériées dans les trois plans vertico-frontal, horizontal et sagittal, d'abord des formations blanches colorées par les méthodes myéliniques, ensuite des formations grises colorées par la méthode de Nissl.

L'ouvrage se termine par la 3e partie *structurale*, la plus importante, comportant l'étude des différents noyaux de la région étudiée et par un important mémoire relatif aux lésions anatomiques de la maladie de Parkinson.

P. GILIS
Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Anatomie Élémentaire des Centres Nerveux

et du Sympathique chez l'homme

(1927). 232 pages, 35 dessins et 1 planche . . . . **20** fr.

L'INTÉRÊT de cette anatomie est d'être réduite au grandes lignes définitivement établies entre lesquelles les notions acquises dans l'avenir pourront trouver leur place naturelle.

L'auteur donne une vue d'ensemble sur le système nerveux tout entier, mettant nettement en évidence son unité. Il rappelle, dans une première partie, les notions classiques sur la structure du système nerveux de *la vie de relation*. Dans la seconde partie consacrée au *sympathique*, il montre que celui-ci est superposable au premier, avec une portion centrale cérébrospinale et une portion périphérique, avec un appareil afférent sensitif et un appareil afférent moteur et sécrétoire.

J. DEJERINE
Professeur de Clinique des maladies du système nerveux
à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de la Salpêtrière, membre de l'Académie de Médecine.

Sémiologie des affections du système nerveux

(1926) 2e tirage conforme à l'édition de 1914. Un volume de 1220 pages, avec 564 figures en noir et en couleurs et 3 planches hors texte, relié toile. . . . . **190** fr.

Ce livre, dont nous publions un nouveau tirage, était épuisé depuis plusieurs années. Il était universellement demandé et devenu introuvable et les nouvelles générations d'étudiants ou de Spécialistes se disputaient les quelques rares exemplaires rencontrés d'occasion chez les Libraires. La valeur d'un tel livre ne se prescrit point en quelques années, mais conserve longtemps tout son prix.

Avant d'entreprendre ce nouveau tirage, les éditeurs ont d'ailleurs reçu l'assurance des meilleurs Élèves du professeur Dejerine, devenus des Maîtres à leur tour, que la *Sémiologie des Affections du Système Nerveux* du Professeur Dejerine était encore aujourd'hui pour les Neurologistes le guide le plus sûr, et que cette irremplaçable œuvre de science et d'art n'avait effectivement point été remplacée.

Œuvre maîtresse de la Neurologie Française. Les éditeurs ont pensé qu'un tel ouvrage pouvait se publier comme un « classique » sous la forme même où l'auteur l'avait conçu de son vivant.

Cette réédition intégrale est conforme à l'ouvrage original, sans adjonctions ni suppressions. Seule, la table alphabétique générale a été complétée pour faciliter les recherches.

L'auteur passe en revue les troubles de l'intelligence et du langage. Puis vient l'étude de la mobilité comprenant les hémiplégies, les paraplégies, les atrophies musculaires, les désordres de l'équilibre, les convulsions et les contractures. Un chapitre est consacré à la topographie des paralysies et des atrophies musculaires et à leurs localisations anatomiques, un autre à l'exposé des explorations électriques.

Les chapitres suivants traitent de la sensibilité, des réflexes, des manifestations viscérales, des altérations trophiques, des troubles sensoriels. L'ouvrage se termine par une étude sur le liquide céphalo-rachidien.

Professeur Pierre MARIE

Travaux et Mémoires

PREMIÈRE PARTIE

(1926). Un volume de 350 pages avec figures . . . . . **30** fr.

Le nom du Professeur Pierre Marie est attaché aux grandes questions de Neurologie. Il importait donc que ses travaux épars dans les nombreux journaux, les revues et les recueils divers, fussent reproduits et groupés; ils peuvent être consultés par tous les travailleurs.

Tous les Mémoires qui figurent dans ce volume ont été réimprimés dans leur intégrité avec leurs figures originales, sans qu'un seul mot ait été changé.

Dans ce premier volume, on trouvera groupés les travaux se rapportant aux questions suivantes :

L'Aphasie ; L'Acromégalie ; La Spondylose rhizomélique ; L'Ostéo-arthropathie hypertrophiante peneumique ; La Dysostose cléido-crânienne héréditaire ; L'Achondroplasie chez l'adulte.

A. SÉZARY

Médecin de l'Hôpital Broca,
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

La Syphilis nerveuse

Étiologie - Pathogénie - Prophylaxie - Traitement

ÉTUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

(1926). Un volume de 208 p. avec 2 planches hors texte. **26** fr.

L'auteur traite d'abord de l'étiologie et de la pathogénie de la syphilis nerveuse. Cette étude n'a pas seulement un intérêt théorique, car elle nous fournit des directives importantes pour la prophylaxie et la thérapeutique auxquelles il consacre ensuite plusieurs chapitres.

On trouvera aussi dans ce volume une étude clinique sur la syphilis nerveuse multiloculaire et sur les rapports de la sclérose en plaques avec l'infection tréponémique.

Les réactions biologiques du liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale y font l'objet d'un chapitre spécial.

Paul RAVAUT
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Syphilis — Paludisme Amibiase

NOTES DE THÉRAPEUTIQUE PRATIQUE

3e Édition refondue. Un volume de 284 pages . . . 22 fr.

Syphilis. — Inconvénients du traitement arsenical ; avantages de cures mixtes arsenico-mercurielles et arsenico-bismuthiques. — Thérapeutique par les sels de bismuth ; traitement de la syphilis par voie buccale, etc.

Paludisme. — Traitement par le quinine et les sels arsenicaux. — Importance de l'Iode dans la thérapeutique.

Amibiase.— Formes torpides, traitement prophylactique et préventif.

Ouvrage pratique totalement remanié, contenant des notions nouvelles et des schémas de thérapeutique sous forme de véritables ordonnances.

H. GRENET
Médecin de l'Hôpital Bretonneau.

R. LEVENT
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

L. PELLISSIER
Interne des Hôpitaux de Paris.

Les Syphilis Viscérales tardives

(1927). Un volume de 378 pages. . . . . 32 fr.

Travail clinique et critique. On y trouvera l'exposé des notions qui paraissent solidement acquises et la discussion des interprétations. Les auteurs mettent en évidence le rôle réel de la syphilis dans les affections viscérales chroniques, rôle tantôt capital et tantôt plus restreint que ne l'admettent certains auteurs.

Il ne s'agit pas ici d'un livre de spécialité, mais d'un livre de médecine générale envisagée sous un point de vue particulier. Il n'existait pas en France de travail de ce genre depuis les grands traités de Lanceraux et de Fournier.

F. d'HÉRELLE

Directeur du Service bactériologique.
Conseil international, sanitaire, maritime et quarantenaire d'Égypte.

Le Bactériophage

et son comportement

2e Édition (1926) entièrement refondue. Un volume de 552 pages avec 23 figures. 60 fr.

Prenant la physiologie comme guide, l'auteur a cherché à résoudre le problème de la nature du bactériophage. Le bactériophage possède-t-il ou ne possède-t-il pas le critère physiologique de la vie? Se basant sur des expériences, il donne la preuve que le bactériophage possède intégralement ce critère, qu'il est donc nécessairement vivant.

Quels sont, dans la nature, les comportements respectifs du bactériophage et des bactéries qu'il parasite? Quelles sont les modalités de la bactériophagie *in vivo?* Quelles sont les conséquences de la lutte qui se poursuit sans cesse au sein de tout être vivant entre les deux antagonistes? C'est l'objet de la troisième partie.

C. LEVADITI

de l'Institut Pasteur.

L'Herpès et le Zona

Ectodermoses Neurotropes

ETUDE ÉTIOLOGIQUE ET PATHOGÉNIQUE

(1926). Un volume de 388 pages avec 87 figures. . . 42 fr.

Dans cette étude étiologique et pathogénique, on trouvera successivement traités : des généralités sur l'herpès et le zona. L'étude expérimentale de l'herpès. Le virus de l'herpès et ses propriétés. L'herpès expérimental et la réceptivité des espèces animales. L'histopathologie des lésions. Les voies de pénétration dans l'organisme, la répartition dans les tissus. Les modes de transmission, l'Immunité. Une étude expérimentale du zona, le mécanisme pathogénique de l'herpès et du zona; enfin, le problème de l'encéphalite épidémique dans ses rapports avec l'herpès, etc., etc.

Ch. ACHARD
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

Troubles des Échanges Nutritifs

PHYSIOLOGIE — PATHOLOGIE — THÉRAPEUTIQUE

(1926). Deux volumes, ensemble 1220 pages, 167 figures. **140 fr.**

Ce volume groupe une « bibliothèque » de documents sur les innombrables recherches dont la nutrition normale et pathologique a fourni la matière. Il fixe l'état de nos connaissances au premier quart du xxe siècle sur cette partie de la médecine qui comprend tant de questions complexes, discutées et en perpétuelle évolution.

Dans les traités classiques, les descriptions pathologiques des troubles nutritifs ont encore pour base principale les symptômes dominants dont on s'applique à faire des maladies distinctes. Dans cet ouvrage, conformément à l'évolution de la médecine, c'est la physiologie qui sert de base à leur étude. Les désordres qui surviennent dans les actes élémentaires de la nutrition y sont envisagés non pour définir les maladies, mais pour guider l'interprétation pathogénique des phénomènes morbides observés en clinique.

M. JACOT

Glycogène Adrénaline et Insuline

(1926). Un volume de 212 pages avec figures. . . . . . **35 fr.**

I. *Le glycogène oxydase.*

Le glycogène, la glycogénie et la glycose, agents oxydants.

II. *Le mécanisme de la glucosurie adrénalinique.*

Influence de l'adrénaline sur le foie, théorie du métabolisme des hydrocarbones en liaison avec l'explication de la glycosurie adrénalinique.

III. *Les fonctions du glycogène, de l'adrénaline et de l'insuline.*

Le glycogène oxydase et agent de la motilité. — L'adrénaline amplificateur des oxydations, son rôle dans la motilité. — L'insuline « aide-enzyme » d'assimilation, « anti-enzyme » de désassimilation. — L'adrénaline « anti-enzyme » d'assimiliation, « aide enzyme de désassimilation. — Le glycogène élément de définition du règne animal.

P. LECÈNE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

R. LERICHE
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Thérapeutique Chirurgicale

OUVRAGE COMPLET EN TROIS VOLUMES

TOME I. — ***Généralités.*** — ***Membres***, par R. LERICHE. 644 pages.

TOME II. — ***Tête, Bouche, Cou, Thorax, Glande mammaire,*** par P. LECÈNE; ***Rachis, Bassin***, par R. LERICHE; ***Nez, Oreilles, Larynx***, par F. LEMAITRE. 508 pages.

TOME III. — ***Abdomen et Organes Génito-Urinaires***, par P. LECÈNE. 646 pages.

(1926). Prix de chaque volume. Broché. . . . . **62** fr.

Prix de chaque volume. Relié toile, fers spéciaux . . . **75** fr.

La conception de cet ouvrage est entièrement nouvelle.

« Nous pensons, disent les auteurs, qu'il existe des « principes » de thérapeutique, c'est-à-dire des règles de conduite pratique, basées sur l'expérience, d'une application générale dans un groupe de cas particuliers dont il importe de mettre en évidence la signification et la valeur. »

Ils supposent connues du lecteur les données essentielles de clinique et de pathologie chirurgicale, c'est-à-dire l'anatomie pathologique, la sémiologie et le diagnostic positif et différentiel des lésions.

La thérapeutique chirurgicale comprend trois parties essentielles : 1° Les indications du traitement chirurgical; 2° La réalisation de ces indications; 3° Les résultats que donne l'acte chirurgical exécuté.

Les opinions indiquées dans ce traité sont celles des auteurs; on y retrouvera et l'expérience collective, qui se dégage de la lecture des livres et des mémoires spéciaux, et surtout leur vaste expérience personnelle.

Le chirurgien de carrière voudra s'appuyer sur l'autorité de deux éminents chirurgiens pour les grandes directives du traitement.

Le médecin trouvera enfin un ouvrage non surchargé de détails de technique et dont les indications précises lui permettront de savoir dans quelle mesure et à quel moment il doit faire appel à la chirurgie et ce qu'il peut en attendre.

H. ROUVIÈRE
Professeur agrégé,
Chef des travaux anatomiques à la Faculté de Médecine de Paris

Anatomie Humaine

Descriptive et Topographique

DEUXIÈME ÉDITION REVUE ET CORRIGÉE

Traité complet en deux volumes ne se vendant pas séparément et comprenant 1668 *pages,* 988 *figures en noir et en couleurs.*

(1927) *Prix des 2 volumes*	Brochés.	**250** fr.
	Cartonnés tête rouge . .	**300** fr.

Un cartonnage spécial en 3 volumes, au prix de **330** *francs, permet l'expédition dans les pays où les envois sont limités à 3 kilos.*

CETTE deuxième édition comporte un grand nombre de modifications destinées à améliorer les descriptions, à les compléter et à mettre cet ouvrage au courant des plus récents travaux.

A l'étude du système nerveux l'auteur a ajouté un nouveau et court chapitre sur le système nerveux parasympathique.

EXTRAIT DE LA PRÉFACE.

« Je divise l'anatomie en trois parties principales :

1° Tête et cou, 2° Tronc, 3° Membres. Un chapitre spécial est consacré au système nerveux central. »

« Chaque partie fait l'objet d'une double étude : une étude descriptive et analytique, une étude topographique et synthétique. Je décris tout d'abord successivement les os, les articulations, les muscles, les vaisseaux, les nerfs, en un mot tous les éléments qui composent le segment du corps envisagé. J'analyse le caractère morphologique de ces organes et je mets ceux-ci en place dans la région qu'ils occupent. De cette manière le lecteur voit s'édifier pièce par pièce tout un segment de l'organisme dont il pénètre ainsi en détail l'architecture. »

« A cette documentation, fournie par l'analyse, fait suite une étude topographique dans laquelle je montre région par région, en une vue d'ensemble, les rapports que présentent entre eux tous les organes d'une même région. »

Henri HARTMANN
Professeur de Clinique médicale, Chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

Chirurgie de l'Estomac

Avec la collaboration de NICOLAE BARBILIAN — R. BENSAUDE — CHABRUT-ASTAIX — A. METZGER — de POLIAKOFF — ROBERT TARJAN.

1re Partie (1926.) Un volume de 336 pages avec 115 figures (*Travaux de Chirurgie, 6e Série*). . . . . 52 fr.

STATISTIQUE opératoire. — Examen de l'estomac. — Résultats de l'examen du sang chez 100 malades atteints d'ulcère ou de cancer de l'estomac. — La gastroscopie. — Les ulcères perforés de l'estomac et du duodénum en péritoine libre. — Technique des opérations pratiquées sur l'estomac. — Les bouches gastro-intestinales dans le cas de pylore perméable. — Les suites immédiates de la gastro-entérostomie d'après 842 opérations consécutives. — Résultats éloignés de la gastro-entérostomie. — L'ulcère peptique de jéjunum. — Etude expérimentale sur les suites de la sténose pylorique provoquée chez les animaux. — Le chimisme gastrique après les opérations sur l'estomac. — Suites éloignées de 100 résections gastriques pour cancer de l'estomac. — Les tumeurs non carcinomateuses de l'estomac. — La sténose hypertrophique du pylore chez l'adulte.

Félix RAMOND
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

Les Maladies de l'Estomac et du Duodénum

(1927). Un volume de 414 pages avec 17 figures . . . . 40 fr.

NOTIONS d'anatomie, d'histologie et de physiologie gastrique. — Etiologie générale des maladies de l'estomac. — Interrogatoire et examen du dyspeptique. — L'Examen radiologique et chimique, autres recherches pratiques de laboratoire. — Les Grands symptômes et les Grands syndromes gastriques. — Les Gastrites. — Les Ulcérations de l'Estomac, ulcérations aiguës, ulcère chronique. — Les duodénites et les périduodénites. — Les Tumeurs de l'Estomac. — L'Aérophagie et l'aérogastrie ; hernie gastrique diaphragmatique. — Les Sténoses pyloriques et médio-gastriques, les dilatations de l'estomac, la ptose de l'estomac. — Les spasmes gastriques, l'atonie gastrique, l'incontinence pylorique. — Les dyspepsies secondaires et réflexes. — Les dyspepsies nerveuses. — Régimes et médications.

H. BLANC *M. NÉGRO*
du service Civiale (Hôpital Lariboisière).

La Cystographie

Étude radiologique de la vessie normale et pathologique.

(1926). Un volume de 192 pages, avec 108 figures radiographiques. . . . . 48 fr.

Les auteurs décrivent la technique urologique et la technique radiographique. S'arrêtant quelque peu à l'étude de la vessie normale, ils abordent l'étude de la vessie pathologique. Sont d'abord étudiées les affections ou lésions vésicales, dans lesquelles la cystographie esf indispensable pour assurer le diagnostic. Puis celles dans lesquelles la cystographie est utile sans être absolument nécessaire. Enfin des chapitres sont consacrés aux affections dans lesquelles la cystographie ne saurait en rien aider un diagnostic dûment établi par l'examen clinique ou d'autres moyens d'investigations.

Un chapitre est consacré à la cystographie post-opératoire, cystographie de contrôle et un aperçu rapide de la pneumo-cystographie termine l'ouvrage.

Iser SOLOMON
Radiologiste à l'Hôpital Saint-Antoine.

Précis de Radiothérapie Profonde

(1926). Un volume de 512 pages avec 174 figures.. . . . 75 fr.

Cet ouvrage, par son importance, est un *véritable traité* à l'adresse non seulement des radiologistes, mais aussi et surtout des médecins, chirurgiens, gynécologues, pour lesquels la radiothérapie est devenue une arme indispensable.

En effet, si la première partie de l'ouvrage, consacrée à la technique radiothérapique, peut paraître à certains un peu spéciale, la 2e partie, très importante, traite des applications cliniques ; son étendue est très vaste. Pour chacune des affections on saura quand il faudra intervenir, comment, quelle technique il faudra suivre.

Un index alphabétique et une table très complete terminent l'ouvrage.

Pierre DELBET
Professeur de clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris.

MENDARO
Assistant étranger à la clinique
du professeur Delbet.

Les Cancers du Sein

(1927). Un volume de 346 pages avec 238 figures et 4 planches hors texte en couleurs . . . . **50** fr.

L'HISTOLOGIE permet d'établir le pronostic d'un grand nombre de cancers du sein. A la base de ce travail est la revision de toutes les préparations de tumeurs du sein du laboratoire du professeur P. Delbet avec notation de toutes les particularités intéressantes et la recherche des anciennes opérées. Puis le collationnement des faits cliniques et des faits microscopiques. — Ce livre est consacré à l'exposé des résultats obtenus, certains caractères microscopiques s'étant révélés liés à l'évolution du cancer.

Etude histologique générale. — Classification morphologique des tumeurs du sein. — Classification physiologique. — Pathogénie, Etiologie. — Symptomatologie. — Diagnostic. — Statistique générale. — Evolution des principales variétés des cancers. — Curage du creux susclaviculaire. — Opérabilité. — Opérations pour récidive. — Technique opératoire. — Thérapeutique non opératoire.

Maurice RENAUD
Médecin des hôpitaux de Paris.

Les Cancers

et leurs complications

ÉTUDE CLINIQUE DE LEUR ÉVOLUTION

(1927). Un volume de 324 pages avec 27 figures. . . . **30** fr.

L'ÉTUDE de l'évolution anatomique et clinique des cancers est seule capable de fournir des données dont se puissent déduire des notions claires et précises sur les processus néoplasiques, leurs caractères spécifiques, leur marche, leur importance et la place qu'il faut leur assigner dans les cadres de la pathologie.

Ce livre dégage donc les faits éventuels et indiscutables de l'histoire des cancers, suit les étapes de leur développement, détermine le mécanisme des accidents qu'ils entraînent afin de donner une peinture exacte de leur physionomie clinique.

C'est un livre pratique de synthèse, un guide où est réduit à l'essentiel un énorme chapitre de la pathologie.

DUVERGER
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

VELTER
Professeur agrégé à la Faculté de Paris.
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Thérapeutique Chirurgicale Ophtalmologique

(1926). Un volume de 464 pages avec 47 figures et 40 planches hors texte en noir et en couleurs : broché. . . . . . 130 fr.
Relié toile . . . . 145 fr.

Ce livre n'est ni un traité ni une encyclopédie ; on n'y trouvera pas l'énumération et la description de tous les procédés opératoires utilisés en chirurgie oculaire. Son but est plus limité ; préciser les médications opératoires qui ont paru les plus certaines, décrire aussi clairement que possible les techniques jugées les meilleures à l'expérience. Les auteurs ont voulu justifier ce choix arbitraire en indiquant les raisons qui doivent faire préférer un procédé à tel autre, en montrant les écueils et les moyens de les éviter, en montrant aussi les complications post-opératoires et les précautions à prendre pour y parer.

L'ouvrage est illustré de nombreuses figures et de 40 planches hors texte, dont 24 en trichromie et 16 au trait noir et rouge reproduisant dans tous leurs détails les temps opératoires.

H. VILLARD
Professeur agrégé d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Manuel élémentaire d'Ophtalmologie

(1926). Un volume de 434 pages avec 177 figures. . . . 35 fr.

Conçu dans un sens élémentaire et pratique, cet ouvrage expose avec de nombreuses figures toute la pathologie oculaire de l'étudiant et du médecin non spécialisé.

Selon les divisions classiques et successivement pour toutes les parties de l'œil et de la vision, l'auteur étudie les éléments pathologiques nécessaires pour le diagnostic, le pronostic et le traitement.

A.-B. MARFAN
Professeur à la Faculté de Medecine de Paris.
Médecin de l'hospice des Enfants-Assistés.

Clinique des maladies de la première enfance

(1926). Un volume de 608 pages . . . . **58 fr.**

Cet ouvrage renferme une introduction et des notions générales: croissance, caractères des diverses périodes de l'enfance, exploration clinique des enfants du premier âge, prophylaxie des maladies contagieuses aiguës, étude de certains états du nouveau-né, celle de la première dentition, de ses accidents et de ses anomalies, celle des affections de la bouche, les plus fréquentes dans la première enfance, des végétations adénoïdes, de l'abcès chaud rétro-pharyngien, de la broncho pneumonie (4 leçons), de la tuberculose et de la scrofule (7 leçons), de l'asthme des nourrissons, des bruits de cornage et de certaines formes de dyspnée du jeune enfant, enfin étude clinique des principales malformations du cœur.

Robert DEBRÉ *Pierre JOANNON*

La Rougeole

ÉPIDÉMIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, PROPHYLAXIE

Préface du Professeur Léon BERNARD

(1926). Un volume de 288 pages avec 30 figures. . . . **35 fr.**

Les auteurs envisagent l'importance de la mortalité par rougeole et l'influence qu'exercent sur elle de multiples facteurs, au premier rang desquels prennent place des facteurs sociaux.

Dans la deuxième partie, ils analysent la réceptivité de l'homme vis-à-vis de la rougeole, la contagiosité de cette maladie, l'immunité qu'engendre une première atteinte.

Dans la troisième partie, consacrée à la prévention de la rougeole, ils exposent les mesures générales de prophylaxie, les principes et la technique de l'immunisation au moyen des sérums humains.

Dans le dernier chapitre, ils indiquent dans quelle voie on doit s'engager pour réaliser l'immunisation active, à laquelle appartient l'avenir.

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM. LES PROFESSEURS

G.-H. ROGER *F. WIDAL* *P.-J. TEISSIER*

Secrétaire de la Rédaction : *Marcel GARNIER*

---

22 FASCICULES grand in-8°, avec nombreuses figures dans le texte, en noir et en couleurs, et planches hors texte en couleurs, sous une élégante 1/2 reliure toile dos plat.

FASCICULE I. ***Maladies infectieuses.*** — *2e édition* (1925). 584 pages, 66 figures, 3 planches en couleurs. . . . . 60 fr.

Notions générales sur les infections. — Les Septicémies. Les Streptococcies. Erysipèle. — Pneumococcie et Pneumonie. — Staphylococcie. — Infections à Tétragènes. Infections à Cocco-bacille de Pfeiffer, à Diplobacille de Friedländer — Entérococcie. Psittacose. Infections à Protéus vulgaris. Infections putrides et gangreneuses. Méningococcie. Gonococcie.

FASCICULE II. ***Maladies infectieuses*** (*suite*). — *2e édition.* 776 pages, 89 figures, 8 planches en couleurs. *Paraîtra en 1927.*

Scarlatine. — Quatrième maladie, Cinquième maladie. Rubéole, Rougeole, Variole, Varicelle. — Vaccine. — Le Zona, les Herpès et les Fièvres herpétiques. — Fièvre aphteuse, — Suette miliaire. — Charbon. — Typhus exanthématique. — Coqueluche. — Oreillons. Diphtérie. — Tétanos. — Rhumatisme articulaire aigu. — Dengue, Fièvre de pappataci.

FASCICULE III. ***Maladies infectieuses*** (*suite*). — *3e édition* (1927). 608 pages, 62 figures, 4 planches en couleurs . . 70 fr.

Fièvres typhoïde et paratyphoïdes. — La Dysenterie bacillaire. — Colibacillose. — L'Amibiase. — Choléra.— Botulisme et Fièvre de Malte ou Mélitococcie. — La Fièvre des tranchées. — La Grippe. — La Peste. — La Fièvre jaune.

FASCICULE IV. ***Maladies infectieuses et parasitaires.*** — *2e édition* (1925). 820 p., 134 fig. et 5 pl. en couleurs. 75 fr.

Maladie de Heine-Medin. — Encéphalite léthargique. — La Rage. —

La Tuberculose. — Septicémie tuberculeuse. — Les Pseudo-tuberculoses. — Morve. — Lèpre. — Verruga. — Actynomicose. Aspergillose. — Les Mycétomes. Les Oosporoses. Les Sporotrichoses. Les Blastomycoses. — Spirochétoses. — Syphilis ou Tréponémose.

FASCICULE V. ***Tome I. Maladies infectieuses et parasitaires*** (*fin*). — ***2e édition*** (1924). 452 pages, 196 figures, 3 planches en couleurs. . . . . 55 fr.

Chancre simple. Granulome des organes génitaux. — Chancre et bubon poradéniques. — Goundou, Pian. — Fièvres récurrentes. — Sodoku. — Le Paludisme, La Fièvre bilieuse hémoglobinurique. — Kala-Azar. Bouton d'Orient. — Trichinose. — Filariose, Strongylose. Distomatose, Coccydiose, Sarcosporidiose. — Echinococcose, Cysticercose. — Trypanosomoses humaines, Bilharzioses. — Erythème polymorphe et Erythème noueux.

Tome II. Le Cancer. — ***2e édition*** (1927). Un volume avec figures et planches en couleurs. . . . . . . *Paraîtra en 1927.*

FASCICULE VI. ***Intoxications.*** — ***2e édition*** (1925). 520 pages, 27 figures, 4 planches en couleurs . . . . 65 fr.

Les intoxications. — Saturnisme, Intoxications par le cuivre, le zinc, l'étain. — Phosphorisme. Arsenicisme. Hydrargyrisme, Intoxication par l'oxyde de carbone, le gaz d'éclairage, l'hydrogène sulfuré, le sulfure de carbone, les hydrocarbures. — Intoxication par l'acide picrique. — Intoxication par les gaz de guerre. — L'Alcoolisme. — Caféisme. — Théisme. — Intoxication par le kawa. — Intoxications par l'opium, l'éther, la cocaïne. — Tabagisme. — Intoxications diverses. — Intoxication d'origine alimentaire. — Intoxication par les champignons.

FASCICULE VII. ***Avitaminoses. Maladies par agents physiques. Troubles de la nutrition.*** — ***2e édition*** (1924). 584 pages 36 figures . . . . 65 fr.

Vitamines et Avitaminoses. — Scorbut. — Scorbut infantile. — La Pellagre. — Béribéri. — L'Intoxication par les venins et la sérothérapie antivenimeuse. — Troubles et maladies déterminés par l'Anaphylaxie. — Maladie Sérique — Maladies par agents physiques. — Troubles et maladies de la nutrition.

FASCICULE VIII. ***Affections des glandes endocrines. Troubles du développement.*** — ***2e édition*** (1925). 462 pages, 107 figures, 1 planche en couleurs . . . . 55 fr.

Troubles du développement général. — Pathologie de l'hypophyse. — Acromégalie. — Pathologie de la glande pinéale. — Pathologie de la glande thyroïde. — Myxœdème. Goitre exophtalmique — Pathologie des parathyroïdes. — Pathologie du thymus. — Pathologie des capsules surrénales. — Troubles des glandes génitales. — Syndromes pluriglandulaires.

FASCICULE IX. *Affections du Sang et des Organes hématopoïétiques.* — (1927). 1 volume de 802 pages avec 184 figures et 8 planches en couleurs. . . . . 80 fr.

Pathologie du globule rouge : Chloro-anémies. — Anémies graves. — Polyglobulies. — Pathologie du globule blanc : Leucocytose, Leucémies. — Affections hémorragipares : Hémophilie. — Purpura. — Pathologie des organes hémotopoïétiques : Pathologie de la moelle osseuse, des ganglions. — Pathologie de la rate.

FASCICULE X. ***Pathologie de l'Appareil circulatoire.*** *En préparation.*

Pathologie du cœur. — Pathologie du système artériel. — Aortites, anévrisme de l'aorte. — Pathologie du système veineux.

FASCICULE XI. ***Pathologie de l'appareil respiratoire.*** (Nez, Larynx, Trachée, Bronches, Poumons). — *2e édition* (1926). 658 pages, 90 figures, 5 planches. . . . . 70 fr.

Sémiologie de l'appareil respiratoire. — Pathologie du nez et du larynx. — Affections de la trachée et des bronches. — Asthme. — Bronchopneumonies. Pneumonoconioses. — Syphilis pulmonaire et autres affections du poumon. — Cancer pleuropulmonaire. — Kystes hydatiques du poumon.

FASCICULE XII. (1926). ***Pathologie de l'appareil respiratoire*** *(suite)*. — *2e édition*. 596 pages, 56 figures, 10 pl. 70 fr.

Tuberculose et pseudo-tuberculoses pulmonaires. — Pathologie de la Plèvre. — Pathologie du Médiastin et adénopathies trachéo-bronchiques.

FASCICULE XIII. ***Pathologie de l'Appareil digestif*** (Bouche, Pharynx, Œsophage, Estomac). — *2e édition* (1926). 858 pages, 138 figures, 4 planches en couleurs. . . . . 85 fr.

Pathologie de la Bouche. — Pathologie du Pharynx. — Affections communes à la bouche et au pharynx. — Pathologie de l'Œsophage. — Pathologie de l'Estomac.

FASCICULE XIV. ***Pathologie de l'Appareil digestif*** (Intestin) — (1924). 580 pages, 168 figures, 7 planches en couleurs . . . . 65 fr.

Pathologie de l'intestin. — Les Affections gastro-intestinales des Nourrissons. — Vers intestinaux. — Ankylostomiase. — Sémiologie des fèces. — Pathologie du rectum et du côlon terminal.

FASCICULE XV. ***Pathologie des glandes salivaires, du pancréas et du péritoine.*** — *2e édition* (1926). 564 pages, 133 figures, 2 planches en couleurs . . . . 65 fr.

Pathologie des glandes salivaires, — du Pancréas. — Affections aiguës du Péritoine. — Affections chroniques du péritoine. — Kystes hydatiques du péritoine.

FASCICULE XVI. ***Pathologie du Foie.*** *Paraîtra en 1927.*

Affections du foie. — Abcès du foie. — Syphilis hépatique. — Kystes hydatiques du foie. — Ictères.

FASCICULE XVII. ***Pathologie des Reins.***

Paraîtra en 1927.

FASCICULE XVIII. ***Pathologie du système nerveux.*** (*Séméiologie Générale*) . . . . *Paraîtra en 1927.*

Coma et apoplexie. — Céphalée. — Vertiges. — Troubles du sommeil ; Troubles psychiques. — Aphasies. — Troubles de l'élocution. — Troubles de la Motilité. — Troubles de la Tonicité. — Troubles des réactions électriques. — Troubles de la réflectivité. — Troubles de la sensibilité. — Troubles sensoriels. — Liquide céphalo-rachidien.

FASCICULE XIX. ***Pathologie du système nerveux (cerveau et cervelet).*** — (1925). 1016 pages, 261 figures, 40 planches en noir et 6 planches en couleurs . . . . . . **105 fr.**

Syndrome pyramidal (Hémiplégie). — Hémianesthésie cérébrale. — Hémianopsie. — Epilepsie Jacksonienne. — Topographie cranio-encéphalitique, Syndromes corticaux. — Syndromes sous-corticaux. — Traumatismes du cerveau. — Infections. — Troubles circulatoires. — Tumeurs cérébrales. — Syphilis cérébrale. — Paralysie générale. — Encéphalopathies infantiles. — Pathologie du Cervelet. — Les Syndromes labyrinthiques.

FASCICULE XX. ***Pathologie du système nerveux.*** (Bulbe, nerfs craniens, méninges, moelle.). . *En préparation.*

Pathologie des tubercules quadrijumeaux, des pédoncules, de la protubérance, du bulbe. — Pathologie des nerfs craniens. — Pathologie des méninges. — Pathologie de la moelle.

FASCICULE XXI. ***Pathologie du système nerveux*** (Nerfs, sympathique, névroses.). . . . . . *Paraîtra en 1927.*

Névralgies, Syndromes radiculaires, Blessures des nerfs, Névrites, Poly-Névrites, Névrite interstitielle hypertrophique, Zona. — Les syndromes sympathiques. — Troubles vaso-moteurs. — Troubles trophiques. — Troubles viscéraux d'origine nerveuse. — Troubles thermiques d'origine nerveuse. — Migraine. — Névroses, Dyskinésies. — Maladies familiales du système nerveux.

FASCICULE XXII (et dernier). ***Pathologie des Muscles, Os et Articulations.*** — (1924). 560 pages, 209 figures, 2 planches en couleurs . . . . **65 fr.**

Affections des muscles. — Maladies des os. — Dystrophies osseuses. — Rachitisme. — Ostéomalacie. — Achondroplasie. — Pseudo-rhumatismes infectieux et toxiques. — Rhumatismes chroniques.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Précis de Pathologie Médicale

PAR

F. BEZANÇON, Marcel LABBÉ, Léon BERNARD, J.-A. SICARD, A. CLERC, P. Emile WEILL, PHILIBERT, S.-I. de JONG, A. SEZARY, Ch. FOIX, PASTEUR VALLERY-RADOT, G. VITRY, Marcel BLOCH, J. PARAF et THIERS.

Ouvrage complet en 7 volumes.

TOME I. **Maladies infectieuses,** par Fernand Bezançon et Philibert. 540 pages, 75 figures : broché . . . . . . 35 fr.
Cartonné . . . . . 42 fr.

TOME II. **Maladies infectieuses** (2e Partie), par Fernand Bezançon et Philibert. — **Intoxications,** par Léon Bernard et Jean Paraf. 646 pages, 91 figures : broché. . 35 fr.
Cartonné. 42 fr.

TOME III. *2e Édition.* **Maladies de l'appareil respiratoire,** par Fernand Bezançon, et S.-I. de Jong.

Paraîtra en mai 1927.

TOME IV. **Maladies du cœur et des vaisseaux,** par A. Clerc.
Paraîtra en 1927.

TOME V. (*2e Édition*). **Maladies du sang et des organes hématopoïétiques,** par P. Emile Weill et Marcel Bloch. **Maladies des reins,** par Pasteur Vallery-Radot. 636 pages, 74 figures : broché. . . . . 35 fr.
Cartonné . . . . 42 fr.

TOME VI. *2e Édition.* **Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition,** par Marcel Labbé et G. Vitry. 830 pages, 403 figures : broché . . . . 40 fr.
Cartonné. . . . . 48 fr.

TOME VII. **Maladies du système nerveux,** par M. Sicard, Ch. Foix et Thiers. — **Glandes endocrines,** par A. Sézary.
Paraîtra en 1927.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Aug. BROCA

Précis de Médecine Opératoire

2e Édition (1920). 296 pages, 510 figures : broché . . . 25 fr.
Cartonné . . 32 fr.

G.-H. ROGER

Introduction à l'Étude de la Médecine

8e Édition (1926). 812 pages : broché. . . . . 38 fr.
Cartonné . . . . 45 fr.

G. WEISS

Précis de Physique biologique

5e Édition (1923). 576 pages, 584 figures : broché. . . 28 fr.
Cartonné. . 35 fr.

M. LAMBLING

Précis de Biochimie

3e Édition (1921). 2e tirage (1925) revu et corrigé par E. Gley, professeur au Collège de France. 724 pages : broché. 38 fr.
Cartonné . . 46 fr.

A. RICHAUD

Précis de Thérapeutique et Pharmacologie

6e Édition (1924). 1042 pages, 14 figures : broché. . . 50 fr.
Cartonné. . 60 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

E. BRUMPT

Précis de Parasitologie

4e *Édition* (1927). . . . . *Sous presse.*

NOUVEAUTÉ

JOYEUX

Précis de Médecine Coloniale

(1927). 920 pages, 319 figures. . . . . *Paraîtra en mars 1927.*

L. BARD

Précis d'Examen de Laboratoire

4e *Édition* (1921). 830 pages, 162 figures : broché. . . 40 fr.
Cartonné . . 48 fr.

J. COURMONT

Précis d'Hygiène

par Paul COURMONT et A. ROCHAIX.

3e *Édition* (1925). 902 pages, 320 figures : broché. . . 50 fr.
Cartonné. . 58 fr.

J. DARIER

Précis de Dermatologie

4e *Édition* (1927) . . . . *En préparation.*

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

A. LACASSAGNE — Étienne **MARTIN**

Précis de Médecine Légale

3e Édition (1921). 752 pages, 115 figures : broché. . . 42 fr.
Cartonné. . 50 fr.

Ét. MARTIN

Précis de Déontologie et de Médecine professionnelle

2e Édition (1923). 344 pages : broché. . . . . 18 fr.
Cartonné . . . . 24 fr.

L. OMBRÉDANNE

Précis clinique et Opératoire de Chirurgie infantile

2e Édition (1926). 1140 pages, 584 figures : broché . . 65 fr.
Cartonné. 75 fr.

NOBÉCOURT

Précis de Médecine des Enfants

5e Édition (1926). 1022 pages, 229 figures: broché. . . 58 fr.
Cartonné. . 70 fr.

V. MORAX

Précis d'Ophtalmologie

3e Édition (1921). 870 pages, 450 figures et 4 planches en coul.
Broché . . . . 52 fr.
Cartonné . . . . 60 fr.

Précis de Technique Opératoire

PAR LES PROSECTEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nouvelle série; 7 volumes avec de nombreuses figures.

Appareil génital de la femme, par R. PROUST et le Dr CHARRIER. *6e Édition* (1927) . . . . . . *En préparation.*

Membre inférieur, par GEORGES LABEY et le Dr J. LEVEUF. *5e Édition* (1923). Broché. . 18 fr. Cartonné. . . 25 fr.

Tête et cou, par CH. LENORMANT et P. BROCQ, 247 *figures.* *6e Édition* (1923). Broché. . 18 fr. Cartonné. . . 25 fr.

Appareil urinaire et appareil génit. de l'homme, par Pierre DUVAL et le Dr GATELLIER. *6e Édition* (1923).
Broché. . 18 fr. Cartonné. . . 25 fr.

Pratique courante et Chirurgie d'urgence, par V. VEAU et le Dr D'ALLAINES. *7e Éd.* (1924). Br.. 18 fr. Cart. 25 fr.

Thorax et membre supérieur, par A. SCHWARTZ et le Dr METIVET. *7e Édition* (1925). Broché. 18 fr. Cart. 25 fr.

Abdomen, par M. GUIBÉ et J. QUÉNU. *6e Édition* (1926).
Broché. . 22 fr. Cartonné. . . 30 fr.

G. ROUSSY
Professeur agrégé,
Chef des Travaux d'Anatomie pathologique.

I. BERTRAND
Moniteur des Travaux pratiques d'Anatomie pathologique.

Travaux pratiques d'Anatomie Pathologique

3e Édition (1924). 264 pages, 124 planches. . . . . . . 18 fr.

Charles DUJARIER
Chirurgien de l'hôpital Boucicaut.

Anatomie des Membres

2e Tirage (1925). 422 p. avec 58 pl. hors texte et 19 fig. 60 fr.

COLLECTION "MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES"

Robert DUPONT
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Ex-chef de clinique a la Faculté.

Roger LEROUX
Chef des travaux d'anatomie pathologique à la Faculté de Paris.

Jean DALSACE
Chef de Laboratoire à l'hôpital Saint-Antoine.

Technique des prélèvements et des biopsies

dans la pratique clinique

(1926). 144 pages, 50 figures . . . . **16 fr.**

Marcel LABBÉ
Professeur de Pathologie générale à la Faculté de Paris.

Le Traitement du Diabète

2e Édition (1926). 158 pages. . . . . **10 fr.**

J. FIOLLE
Professeur à l'École de Médecine de Marseille.

Le Curettage utérin

Indications, Technique, Résultats, Accidents

2e Édition (1924). 132 pages, 3 figures . . . . **12 fr.**

C. PASCAL
Médecin en chef des asiles d'aliénés de la Seine.

J. DAVESNE

Traitement des maladies mentales par les chocs

(1926. 184 pages. **18 fr.**

COLLECTION
"MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES"

P. GUIBAL (de Béziers)
Ex-interne des hôpitaux de Paris.

Traitement Chirurgical de la Dilatation Bronchique

(1924). 174 pages, 31 figures . . . . 12 fr.

CHIRAY et J. LEBON

Les Insuffisances Pancréatiques

Dyspepsies pancréatiques,
Syndromes diabétiques

(1926). 210 pages . . . . 20 fr.

Henri LECLERC

Précis de Phytothérapie

Essai de Thérapeutique par les plantes françaises

2e Édition (1927). Un volume de 328 pages. . . . . . 20 fr.

Henri LECLERC

En Marge du Codex

Notes d'histoire Thérapeutique

(1924). 188 pages, 2 planches. . . . . 15 fr.

COLLECTION DU MÉDECIN PRATICIEN

L'OBJET de cette collection : Dire au médecin traitant tout ce qu'il doit savoir d'une spécialité, lui indiquer les méthodes les meilleures de diagnostic et de traitement — les lui décrire avec des détails assez minutieux pour lui permettre de les appliquer sans mécompte et le conduire ainsi jusqu'au seuil qu'il ne peut dépasser par ses propres moyens ; — lui permettre d'autre part de guider le spécialiste dont il recherchera le concours et auquel il doit apporter un diagnostic précis ; lui apprendre enfin, à utiliser pour le traitement les renseignements que la consultation, le laboratoire ou l'opération lui auront fournis.

G. LAURENS

Oto-Rhino-Laryngologie du Médecin praticien

5e *Édition* (1926). 508 pages, 596 figures . . . . **40** fr.

Dr Alb. TERSON

Ophtalmologie du Médecin praticien

2e *Édition* (1920). 550 p., 356 fig., 1 planche en couleurs. **38** fr.

Dr Pierre RÉAL

Stomatologie du Médecin praticien

3e *Édition* (1926). 302 pages, 169 figures, 4 planches.. . **33** fr.

Dr GUY-LAROCHE

Examens de Laboratoire du Médecin praticien

2e *Édition* (1921). 412 pages, 117 figures, 1 planche en coul. **32** fr.

COLLECTION DU MÉDECIN PRATICIEN

FLORAND et GIRAULT

Diagnostic et Traitement des affections du tube digestif

(1922). 410 pages, 62 figures . . . . 28 fr.

R. LEDOUX-LEBARD

La radiologie du médecin praticien

Radio-diagnostic des maladies de l'appareil digestif

(1926). 288 pages, 101 figures, 12 planches. . . . . . . 40 fr.

Gaston LYON

Consultations pour les Maladies des Voies digestives

(1920). 360 pages.. . . . . 20 fr.

Paul SOLLIER *Paul COURBON*

Pratique sémiologique des Maladies mentales

Guide de l'Étudiant et du Praticien

(1924). 458 pages, 87 figures . . . . 30 fr.

Simone LABORDE
Chef de Laboratoire de Radiumlogie au Centre anticancéreux de Villejuif.

La Curiethérapie des Cancers

(1925). 334 pages, 43 figures en hors-texte . . . . 35 fr.

Dr L. BROCQ

Cliniques Dermatologiques

Professées dans les Hôpitaux de Paris, La Rochefoucauld, Broca, Pascal-Saint-Louis et à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

(1924). 740 pages, 54 figures. . . . . 100 fr.

Dr VEYRIÈRES — R. HUERRE

Traitement externe des Dermatoses

Notes de thérapeutique et de matière médicale

(1924). 236 pages. . . . . 20 fr.

LOISEL — LOMON

La Physique des Rayons X

(1925). 159 pages, 49 figures. . . . . 13 fr.

Noël FIESSINGER

Les Ferments des Leucocytes

en physiologie, pathologie et thérapeutiques générales

(1923). 238 pages. . . . . 28 fr.

Pr. C. – 329

C. LEVADITI

Le Bismuth dans le traitement de la Syphilis

(1924). 316 pages, 31 figures et 1 planche. . . . . 30 fr.

V. HUTINEL

Professeur honoraire de clinique médicale infantile
Membre de l'Académie de Médecine.

Le Terrain Hérédo-Syphilitique

Aperçu de Pathologie Générale et de Clinique Infantile

(1925). 456 pages. . . . . 40 fr.

Dr LACAPÈRE

Ancien chef de Clinique à l'hôpital St-Louis

Le Traitement de la Syphilis

par les composés arsenicaux et les préparations bismuthiques

4e *Édition* (1924). 342 pages, 14 figures . . . . 25 fr.

A. BESREDKA

Immunisation Locale
Pansements spécifiques

(1925). 252 pages. . . . . 26 fr.

Léon BERNARD
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine.

La Tuberculose Pulmonaire

Études de Phtisiologie Clinique et Sociale

2e Édition (1925). 400 pages, 16 figures . . . . 35 fr.

(Comité National de défense contre la tuberculose)

L'Armement Antituberculeux

Introduction de MM. Léon BERNARD et G. POIX

2e Édition (1926). 328 pages. . . . . 32 fr.

Achille URBAIN

La Réaction de Fixation dans la Tuberculose

(1925). 132 pages. . . . . 16 fr.

Maurice LETULLE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Inspection — Palpation Percussion — Auscultation

Leur pratique en clinique médicale

3e Édition (1922). 337 pages, 133 figures, 12 planches . 18 fr.

Maurice NICLOUX
Professeur a la Faculté de Médecine de Strasbourg.

L'Oxyde de Carbone
et l'intoxication oxycarbonique

(1925). 254 pages, 34 figures . . . . 28 fr.

M. LANGERON
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

M. RONDEAU DU NOYER
Préparateur a la Faculté de Médecine de Paris.

Coprologie Microscopique

(1926). 126 pages, 129 figures . . . . 16 fr.

M. LOEPER
Médecin de l'Hôpital Tenon.

Leçons de Pathologie digestive

5e Série (1922). 348 pages, 53 figures . . . . 26 fr.
6e Série (1926). 274 pages, 46 figures . . . . 26 fr.

R. GOIFFON

Manuel de Coprologie Clinique

2e Édition (1925). 260 pages, 34 figures et 2 planches. . 20 fr.

G. SANARELLI
Directeur de l'Institut d'hygiène de l'Université de Rome.

Les Entéropathies Microbiennes

(1926). 228 pages, 28 figures . . . . 25 fr.

R. LUTEMBACHER

Les

Troubles Fonctionnels du Cœur

(1924). 520 pages, 297 figures . . . . 32 fr.

Manoel de ABREU

Essai sur une nouvelle Radiologie vasculaire

(1926). 214 pages, 58 figures, 6 photographies, 36 téléradiographies hors texte originales . . . . 38 fr.

P. Émile WEIL et *Paul ISCH-WALL*

Médecin de l'hôpital Tenon. — Ancien interne des hôpitaux de Paris.

La Transfusion du Sang

Étude Biologique et Clinique

(1925). 248 pages, 18 figures. . . . . 25 fr.

Antonin CLERC

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.
Médecin de l'hôpital Lariboisière.

Les Arythmies en Clinique

(1925). 404 pages, 205 figures . . . . 42 fr.

L. CHEINISSE

Les Médicaments Cardiaques

(1925). 180 pages. . . . . 18 fr.

Marcel LAEMMER

Formulaire d'Opothérapie Clinique

(1925). 146 pages . . . . 14 fr.

Guy LAROCHE

Médecin des hôpitaux de Paris.

Opothérapie Endocrinienne

Les bases physiologiques — Les Syndromes
La Posologie de l'Opothérapie par les
Glandes à Sécrétion internes

(1925). 282 pages, 28 figures . . . . 18 fr.

J. LE CALVÉ

L'Œdème

Étude Expérimentale et Clinique

(1925). 648 pages . . . . 45 fr.

Ch. ACHARD

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

Clinique médicale

de l'hôpital Beaujon

DEUXIÈME SÉRIE

(1925). 338 pages, 63 figures . . . . 32 fr.

A. B. MARFAN

Les Affections des Voies digestives dans la première Enfance

(1923). 702 pages, 37 figures et 2 planches. . . . . . . 60 fr

---

A.-B MARFAN

Les vomissements périodiques avec acétonémie

2e Édition (1926). Un volume de 88 pages. . . . . 9 fr.

P. NOBÉCOURT
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin des Hôpitaux.

Conférences pratiques sur l'alimentation des nourrissons

3e Édition (1922). 318 pages. . . . . 32 fr.

Jules COMBY
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

Deux cent soixante Consultations médicales Pour les Maladies des Enfants

8e Édition (1925). 520 pages. . . . . 20 fr.

P. NOBÉCOURT
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

CLINIQUE MÉDICALE DES ENFANTS

I. — Affections de l'Appareil respiratoire

(1924). 348 pages, 52 figures . . . . *Épuisé.*

II. — Affections de l'Appareil circulatoire

(1925). 372 pages, 122 figures . . . . **40 fr.**

III. — Troubles de la nutrition et de la croissance

(1926). 404 pages, 104 figures. . . . . **45 fr.**

IV. — Affections de l'Appareil urinaire

(1927). 404 pages avec figures. . . . *Paraîtra en mars 1927.*

Georges LAURENS

Chirurgie de l'Oreille, du Nez du Pharynx et du Larynx

2e Édition (1924). 1048 pages, 783 figures, relié toile. **150 fr.**

Georges CANUYT
Professeur de clinique
oto-rhino-laryngologique

Jean TERRACOL
Chef de clinique
oto-rhino-laryngologique

a la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Le Sinus Sphénoïdal

Anatomie — Exploration — Chirurgie

(1925). 278 pages, 134 figures . . . . 35 fr.

Jean GUISEZ

Diagnostic et Traitement des Rétrécissements de l'Œsophage et de la Trachée

(1923). 360 pages, 216 figures et 2 planches en couleurs. 50 fr.

Dr DUCHANGE

L'anesthésie tronculaire des mâchoires par voie buccale

(1927). 112 pages, 24 figures . . . . 14 fr.

Dr POULARD
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Traité d'Ophtalmologie

(1923). 2 volumes, ensemble 1458 pages, 710 fig. et 3 planches hors texte en couleurs. Reliés toile. . . . . 150 fr.

Félix TERRIEN
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.

C. COUSIN
Chef de laboratoire d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine.

Affections de l'Œil en médecine générale

Diagnostic et Traitement

(1924). 510 pages, 128 figures. . . . . 45 fr.

Félix TERRIEN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

SÉMIOLOGIE OCULAIRE

Anatomie — Physiologie — Pathologie

I. — La Calotte Cornéo-Sclérale

(1923). Un volume de 260 pages avec 144 figures. . . . 40 fr.

II. - Le Diaphragme irido-ciliaire

(1924). Un volume de 240 pages avec 126 figures. . . . 40 fr.

III. — Le Cristallin

(1926). Un volume de 240 pages avec 158 figures. . . . 40 fr.

Léon IMBERT — C. ODDO — P. CHAVERNAC

Accidents du Travail
Évaluation des Incapacités

2e Édition (1923). 936 pages, 96 figures . . . . 55 fr.

E. FORGUE — E. JEANBRAU

Guide pratique du médecin dans les
Accidents du Travail
Suites Médicales et Judiciaires

4e Edition (1924). 840 pages . . . . 55 fr

H. TRUC
Professeur de Clinique Ophtalmologique à l'Université de Montpellier.
Correspondant de l'Académie de Médecine.

Hygiène oculaire et inspection du travail

appliquées à toutes les professions :
Commerce, Industrie, Agriculture, Administrations

(1926). 184 pages avec 19 figures . . . . 15 fr.

H. VILLARD
Professeur agrégé d'Ophtalmologie
à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Consultations de Thérapeutique Oculaire

(1924). 184 pages . . . . 15 fr

Félix LEJARS

Traité de Chirurgie d'urgence

8e *Édition* (1921). 2e *tirage* (1925). 1120 pages, 1100 figures, 20 planches : broché. **140** fr. Relié toile, en 2 vol. **175** fr.

Prof. Viggo CHRISTIANSEN
Médecin en chef de l'Hôpital royal du Danemark.

Les tumeurs du cerveau

2e *Édition* (1925). 398 pages, 107 figures . . . . 60 fr.

WELLS P. EAGLETON

Thrombo-Phlébite infectieuse
du sinus caverneux

(1926). 160 pages, 16 figures. . . . . 35 fr.

WERTHEIMER A. BONNIOT

Chirurgie du Sympathique
Chirurgie du Tonus Musculaire

(1926). 136 pages, 31 figures. . . . . 28 fr.

J. LEVEUF
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Ch. GIRODE P. MORNARD Raoul MONOD
Chefs de clinique à la Faculté de Paris.

Traitement des Fractures
et Luxations des membres

(1925). Un volume de 464 pages, avec 247 figures . . . 32 fr.

R. LERICHE
Professeur de Clinique chirurgicale
à la Faculté de Strasbourg.

POLICARD
Professeur d'histologie à la Faculté
de Lyon.

Les Problèmes de la Physiologie Normale et Pathologique de l'Os

(1926). Un volume de 230 pages, avec 31 figures . . . . **35 fr.**

A. GOSSET
Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Travaux de la Clinique chirurgicale de la Salpêtrière

PUBLIÉS EN COLLABORATION

Première série (1926). 244 pages, 118 figures . . . . **65 fr.**

Pierre BROCQ
Chirurgien des Hôpitaux.

Les pancréatites aiguës chirurgicales

(1926). 188 pages, 18 figures et 1 planche en couleurs. **32 fr.**

Th. TUFFIER *P. DESFOSSES*

Petite Chirurgie pratique

7e Édition (1926). 744 pages, 477 figures. . . . . . . **54 fr.**

Sociétés savantes françaises, la *Revue des thèses*, une *Bibliographie importante*, le *Sommaire de nombreux périodiques*, une *Revue des Journaux*, des *Nouvelles*, *Renseignements et Communiqués*.

La Presse Médicale publie des *chroniques scientifiques* ou *professionnelles*, des *Mémoires originaux*, des *mouvements médicaux*, *chirurgicaux*, *thérapeutiques*, des répertoires de *Médecine* ou de *Chirurgie* pratiques.

Toute commande de livres doit être accompagnée de son montant augmenté de 10 °/. pour la France et de 15 °/. pour l'Étranger, pour frais de port et d'emballage.

94.147. — Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus, Paris. — 2-1927



